

Die Beeinflussung der Nierenfunktion
durch die Neuroleptanalgesie
mit Combelen-Polamivet bei Hunden

ADRIANUS LOURENTIUS van ZUYLEN

1965



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555228_0016



Dissertationsdruck Franz Frank, München 23,
Werneckstraße 27, Tel. 34 36 51

Aus der Chirurgischen Tierklinik
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. M. Westhues

DIE BEEINFLUSSUNG DER NIERENFUNKTION DURCH DIE
NEUROLEPTANALGESIE MIT COMBELEN-POLAMIVET
BEI HUNDEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines
DOCTOR MEDICINAE VETERINARIAE
durch die Tierärztliche Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

von

Adrianus Lourentius van Zuylen
Tierarzt aus Breukelen-Holland

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Professor Dr. med. vet. L. Kotter

Referent: Professor Dr. Dr. h. c. M. Westhues

Tag der Promotion: 28. Juli 1965

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
<u>EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG</u>	1
<u>SCHRIFTTUM</u>	4
I. <u>Nierenbeeinflussung in Narkose</u>	4
Inhalationsnarkotika	4
Barbiturate	4
Neuroleptika und Analgetika	5
Andere Anaesthesieverfahren	6
Antidiuretischer Effekt	6
II. <u>Neuroleptanalgesie</u>	7
Allgemeines	7
Organbeeinflussung	7
Ausscheidung der NLA-Mittel	8
III. <u>Harnstoff-Stickstoff des Rest-N</u>	9
IV. <u>Clearance-Begriff</u>	10
Allgemeines	10
Clearance-Normalwerte	11
Methoden der Clearance	13

	<u>Seite</u>
<u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	14
A. <u>Methodik</u>	15
1. Applikation von Combelen-Polamivet	15
2. Bestimmung des Harnstoff-Stickstoffes im Serum	15
3. Clearance-Untersuchungen	17
4. Inulin-Bestimmung	19
5. PAH-Bestimmung	21
6. Clearance-Berechnung	21
7. Harnsammlung durch Katheterisierung	22
8. Ureterfistel-Operation	23
B. <u>Untersuchungsergebnisse</u>	25
1. Harnstoff-Stickstoff des Rest-N im Serum	25
2. Harnmenge	30
3. Inulin-Clearance	34
4. PAH-Clearance	36
5. Filtrationsfraktion	38
C. <u>Besprechung der Ergebnisse</u>	43
1. Harnstoff-Stickstoff	43
2. Harnmenge	44
3. Harnsammlung	44
4. Clearance	45
<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	48
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	50

EINFÜHRUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Durch das Problem des Nierenversagens nach schweren operativen Eingriffen, das in der Klinik immer wieder beobachtet wird, ist die Frage entstanden, ob hier das Trauma der Operation, die Narkose, oder möglicherweise auch beide die veränderte Nierenfunktion bewirken. Bei dieser Niereninsuffizienz, welche zum Teil reversibel ist, zeigen die Patienten einige Tage nach dem Eingriff erhebliche Störungen des Allgemeinbefindens, Apathie, Inappetenz, Verweigerung von Wasseraufnahme und total oder stark herabgesetzten Harnfluß.

Ein Nierenversagen liegt vor, wenn die Exkretion von harnpflichtigen Substanzen nicht mehr vollständig erfolgen kann. Das einsetzende Nierenversagen wird erkannt an der allmählichen Zunahme der Blutkonzentrationswerte der Metaboliten, wie Rest-Stickstoff und Kalium, welche üblicherweise durch die Nieren ausgeschieden werden. Diese metabolischen Veränderungen bei akutem Nierenversagen werden nach einem Kreislaufkollaps dagegen häufiger gefunden, wenn zusätzlich toxische Einflüsse nachweisbar sind.

Akutes Nierenversagen (SARRE, 1959) oder tubuläre Insuffizienz (WOHLHEIM, 1960) ergeben ein klinisch charakteristisches Krankheitsbild der Nieren, das mit Verlust der Konzentrationsfähigkeit des Harns, verminderter Rest - N Ausscheidung, Oligo - bis Anurie und Störungen im Elektrolythaushalt einhergeht. Auf eine erste oligurische oder anurische Phase folgt, wenn nicht irreparable Nierenschäden den Tod durch Urämie herbeiführen, eine zweite Reparationsphase, die von einer isotherenurischen Polyurie eingeleitet wird und je nach Schwere des Nierenschadens nach kürzerer oder längerer Krankheitsdauer in Heilung übergehen kann.

Man kann zwei pathogenetische Prinzipien feststellen, nämlich die Nierenischämie und die toxische Schädigung des Tubulusepithels. Hierfür sind sowohl die zirkulatorischen Nierenkrisen, wie Schock, Blutverlust, Häm- und Myolyse usw. verantwortlich als auch exogen-toxische, infektiös-toxische Einwirkungen und das akute Nierenversagen im Verlaufe andersartiger renaler Erkrankungen.

ROTTER, LAPP und ZIMMERMANN (1962) sehen als häufigste und in der Regel alleinige Ursache des akuten Nierenversagens die temporäre Nierenischämie an, welche sie auch Schocknieren nennen. Diese postischämische akute Nephrose steht der toxischen akuten Nephrose gegenüber. Diese toxisch- oder kreislaufbedingte Niereninsuffizienz läßt sich an den Epithelnekrosen im Tubulus contortus I erkennen.

Im Anschluß an eine temporäre Ischämie schwellen die Deckzellen der Glomeruli stark an, wodurch die Filtration gleich null wird. Sie sind die Ursache dafür, daß die Anurie nach Wiederherstellung der Nierendurchblutung auf eine Behinderung der glomerulären Filtration zurückzuführen ist. Im Gegensatz zu den Tubuli contorti der Rinde, einschließlich der Deckzellen der Glomeruli, sind die im Nierenmark gelegenen Tubulusepithelien und das gesamte Gefäßbindegewebe der Nieren gegen O_2 -Mangel und Toxine wenig empfindlich.

Die bei operativen Eingriffen bewußt erzeugte Blutdrucksenkung kann für die lebenswichtigen Organe sehr gefährlich sein. WATSCHINGER und Mitarbeiter (1954) fanden bei einem gezielten systolischen Low-Pressure von 80 - 60 mm Hg eine Verminderung der Nierenfunktion von 12 - 68 % bei minimalen Harnmengen, welche sich einige Tage nach dem Eingriff wieder völlig normalisierte. Bei einer arteriellen Blutdrucksenkung unter 50 mm Hg stellte CARSTENSEN (1955) fest, daß die Nierentätigkeit vollkommen eingestellt wird. Bei Abfall des Blutdruckes durch akuten Blutverlust sind die Verhältnisse noch ungünstiger, da sie mit schweren Störungen der Nierenfunktion bis zur Anurie gekoppelt sind, wie sie auch bei posttraumatischem oder postoperativem Schock vorkommen. Nach Untersuchungen von SELKURT (1955) besteht eine Autonomie der Nieren, die bewirkt, daß bei Schwankungen des Blutdruckes ihre Durchblutung lange konstant gehalten wird. Er fand in seinen Versuchen bei einem zentralen Blutdruck von 60 mm Hg noch eine Nierendurchblutung von 20 - 45 % und eine Hypoxie, die eine vermehrte Nierendurchblutung bewirkt. Dieses Phänomen nennt er auch reaktive Hyperämie der Nieren. BALINT und FEKETE (1962) fanden, daß die spontane Hypoxie bei Chloralose-narkotisierten Hunden des Minutenvolumen der Nieren und die Nierendurchblutung nicht eindeutig beeinflusst und daß die stagnierte Hypoxie keine Vasokonstriktion der Niere zur Folge hat. In früheren Arbeiten, darunter die von GÖMÖRI und TAKÁCS (1956), wurden bei narkotisierten Hunden die Kontraktion der Nierengefäße als primäre Ursachen der Niereninsuffizienz angesehen. Die zu starke Blutdrucksenkung in den afferenten Arteriolae der Glomeruli ist die Ursache dafür, daß der effektive Filtrationsdruck gleich wird der Summe aus kolloidosmotischem Druck des Blutplasmas und dem Druck in der Bowman'schen Kapsel. Hierdurch findet keine Filtration mehr statt.

Die sehr empfindlichen Deckzellen der Glomeruli und die Epithelzellen der Tubuli contorti I versagen damit ihre Funktion. Der durch unterschiedliche Narkosen geringgradig gesenkte arterielle Blutdruck hat kaum Einfluß auf die Nierentätigkeit, weil außerdem die Nierenautonomie mittels Erweiterung der afferentierten Arteriolae die Durchblutung aufrechterhält. BECKER (1955) fand durch

die Kombinierung der künstlichen Blutdrucksenkung mit potenziierter Narkose sogar eine verminderte Ausscheidungsverzögerung. Fraglich ist noch, ob die angewendeten Narkosemittel durch Speicherung in den einzelnen Funktionsgebieten eine toxische Schädigung des Nierenepithels hervorrufen. Nach bisherigen Untersuchungen ist keine exogen-toxische Beeinflussung durch Narkotika an den Nierenepithelzellen beobachtet worden. Das gefürchtete Nierenversagen nach schweren operativen Eingriffen wird somit in der Hauptsache durch starke Blutdrucksenkung bewirkt, welche zu einer Ischämie der Nieren führen kann.

In der vorliegenden Arbeit soll nun der Einfluß der Neuroleptanalgesie mit Combelen-Polamivet auf die Nierenfunktion bei Hunden untersucht werden.

SCHRIFTTUM

I. Nierenbeeinflussung in Narkose

Inhalationsnarkotika

Unter der Wirkung verschiedener Narkotika kann es zu Blutdrucksenkungen kommen und damit zu einer vorübergehenden Einschränkung der Harnsekretion. Bereits 1907 hatte E. FREY bei Verwendung von Inhalationsnarkotika auf diese Gefahr hingewiesen. TAYLOR und ZILLEKEN (1927) beobachteten am Menschen eine starke Verminderung der Harnmenge bis zur völligen Anurie. Aufgrund ihrer tierexperimentellen Erfahrungen unter Äther- und Chloroformnarkose dachten beide Autoren an eine Vasokonstriktion der Nierengefäße.

Mittels Clearance - Bestimmungen hat KNOEFEL (1955) gezeigt, daß Äther und Cyclopropan den renalen Blutstrom verändern. Auch er denkt bei der Äther- und Cyclopropannarkose an eine renale Gefäßkonstriktion, welche möglicherweise zur Ausschaltung einer größeren Anzahl von Nephronen führt. HABIF und Mitarbeiter (1951) verwandten den Inulintest zur Bestimmung der glomerulären Ultrafiltration und prüften gleichzeitig mit dem sogenannten PAH-Test die Nierendurchblutung bzw. die tubuläre Ausscheidung und die Rückresorption. Hierbei werden nach Anwendung von Cyclopropan und Äther erhebliche Änderungen der Nierenleistung festgestellt. Durch eine starke Vasokonstriktion in den Nieren sahen sie eine deutliche Abnahme der Glomerulusfiltration und der Urinmenge, sowie der Elektrolytausschwemmung und der Urinkonzentration. Eine intrarenale Vasokonstriktion wurde für die Verminderung der glomerulo-tubulären Leistung verantwortlich gemacht. Sie sahen regelmäßig eine relative Zunahme der tubulären Rückresorption. In Diureseversuchen mit Mannitol an Hunden zeigen WEST und KELLER (1955), daß durch Chloralosenarkose die Glomerulusfiltration unbeeinflusst bleibt, während Pentobarbital eine vorübergehende Einschränkung erzeugt.

BURNS und Mitarbeiter (1957) konnten aufgrund ihrer bisherigen Untersuchungen keine direkten Beeinflussungen der Nierenfunktion durch Halothan nachweisen.

Barbiturate

Nach SMITH (1956) sollten leichte, zur Operation ausreichende Barbituratnarkosen keinen Einfluß auf die Hämodynamik der Nieren haben. Eine tiefe Nar-

kose dagegen kann die glomeruläre Filtration und die Nierendurchströmung auf mehr als 50 % reduzieren. GLAUSER und SELKURT (1952) demonstrierten an Hunden, daß eine leichte Pentobarbital- und Barbitalnarkose die glomeruläre Funktion unverändert läßt. Der renale periphere Blutstrom blieb lange aufrechterhalten, aber eine ununterbrochene 5-stündige Barbituratnarkose senkte die Plasmadurchblutung um 18 %. Die Autoren denken hier an eine Verdrängung der PAH in den Nierentubuluszellen durch die Barbitursäuren. CZOK und KREIENBERG (1952) fanden bei vergleichenden Untersuchungen an wachen und mit Narkosemittel narkotisierten Hunden eine herabgesetzte zirkulierende Plasmamenge gegenüber einer nicht wesentlich beeinträchtigten glomerulären Filtration und einer unveränderten Harnmenge. Die Autoren schließen daraus, daß nicht das Narkosemittel, sondern der Verlauf der Narkose hinsichtlich der Tiefe und Dauer die PAH-Ausscheidung beeinflußt. Angenommen wird, daß eine bei unveränderter Glomerulustätigkeit unter bestimmten Bedingungen durchgeführte Narkose die tubuläre Funktion beeinträchtigt.

Neuroleptika und Analgetika

BECK und VESTNER (1957) sahen eine hochgradige Einschränkung der Harnsekretion durch Kombinationsverfahren von Phenothiazin mit Morphin und Barbituraten. Werden jedoch die einzelnen Komponenten getrennt verabreicht, so wirken sie nur gering diuresehemmend. Ein starker antidiuretischer Effekt wird auch beobachtet bei Kombination von allein Phenothiazin mit einem Barbiturat. Bei Verabreichung der lytischen Mischung ohne Barbiturat sahen sie einen geringen Diuresewert. NILSSON (1962) gibt an, daß die Nierenfunktion bei Neuroleptanalgesie (= NLA) mit Haloperidol und Phenoperidin unbeeinflusst bleibt auch während der Narkose und des Eingriffs. Auch NILSSON und JANSSEN (1961) erwähnen bereits, daß die NLA unschädlich auf die Nierentätigkeit wirkt. Die von FRIESENWINKEL (1962) angewandten Neuro- und Psychopharmaka hatten ebenfalls keine Schädigungen der Nierenfunktion zur Folge. MÜLLER und LETTOW (1959) konnten bei therapeutischen Dosen von Chlorpromazin experimentell keinen schädigenden Einfluß auf die Nieren nachweisen. WESTHUES und FRITSCH (1961) weisen auf die leichte Blutdrucksenkung unter Chlorpromazineinwirkung hin, die besonders nach intravenöser Injektion rasch und deutlich eintritt. CORSEN, DOMINO und SWEET (1964) erwähnen eine leichte Blutdrucksenkung durch das Analgetikum Fentanyl, während das Neuroleptikum Dehydrobenzperidol keine Veränderungen des Blutdruckes bewirkt.

Andere Anaesthesieverfahren

GRAUBERG und WÄHLIN (1962) sahen in Pentothalnarkose bei Verabreichung von Succinylcholin eine Senkung der glomerulären Filtration um 20 %, während die renale Plasmadurchströmung um 18 % fiel. Auch die Spinalanaesthesie kann eine verminderte Nierendurchblutung mit Verringerung oder sogar Aufhören der Urinausscheidung hervorrufen. ASSALI und ROSENKRANTZ (1951) beobachteten dies auch bei unverändertem Blutdruck. Die verminderte Urinausscheidung führen letztere auf eine vermehrte Produktion und Wirkung des antidiuretischen Hormons (= ADH) zurück.

Antidiuretischer Effekt

Morphin-Präparate können die Harnsekretion bei Hunden durch Freigabe eines ADH aus dem Hypophysen-Hinterlappen bis zu 10 % reduzieren (MEYER-JONES, 1954). Dieses Hormon, Adiuretin genannt, stimuliert die Tubuluszellen, um das glomeruläre Ultrafiltrat zu reabsorbieren. Die gewöhnlich gebrauchte therapeutische und analgetische Dosis ist etwa ein Zehntel der von MEYER-JONES (1954) verwendeten Dosierungen, wobei der antidiuretische Effekt bei den meisten Patienten kaum merkbar ist. Außerdem erzeugt Adiuretin in den Nieren eine Blutdrucksenkung durch periphere Vasodilatation. In der Narkose ist jedoch die eigene Hormonausschüttung des Tieres maximal und damit auch die aktive Wasserreabsorption. Auch durch die NLA wird über das Tuber cinereum der Hypophysen-Hinterlappen gereizt, wobei viel Adiuretin freigesetzt wird. Die tubuläre Rückresorption von Wasser ist damit maximal. Neben dieser hormonalen Beeinflussung der Harnretention kennt man auch einen nervösen Einfluß der Niere durch Reizung von Fasern aus dem Splanchnikusgebiet. Sie beeinflussen die Gefäßweite und die glatte Muskulatur der Nierenkelche. Hierdurch wird das Vas efferens verengt, der Filtrationsdruck erniedrigt und die Harnmenge herabgesetzt. Dieser nervöse Einfluß auf die Nieren ist im Gegensatz zu dem erhöhten ADH-Spiegel in Narkose noch nicht nachgewiesen (REIN, 1956). Hierbei verliert die Theorie der Vasokonstriktion der Nierengefäße in Narkose wesentlich an Bedeutung. Die Harnretention ist somit im wesentlichen auf eine erhöhte Rückresorption der Tubuli contorti I unter dem Einfluß von ADH zurückzuführen. Durch den osmotischen Druck des Blutplasmas, der eine periphere Vasodilatation in den Nieren verursacht, wird die Retention noch zusätzlich unterstützt.

II. Neuroleptanalgesie

Allgemeines

Mit dem Begriff der Neuroleptanalgesie von DE CASTRO und MUNDELEER (1959) trat eine neue Anaesthesiemethode in den Mittelpunkt des Interesses der Anaesthesisten. Bei diesem Anaesthesieverfahren fällt im Gegensatz zu der konventionellen Allgemeinnarkose der Faktor Hypnose mit seiner starken Unterdrückung der vegetativen Reflexe fast ganz weg. Die NLA ist eine Kombinationsnarkose eines Neuroleptikums aus der Major-Tranquilizer Gruppe (WEIDMANN, 1961 und FRITSCH, 1964) mit einem stark wirkenden Analgetikum. Ihre potenzierende Wirkung ergänzt den so entstehenden Dämmer Schlaf mit aufgehobener Schmerzempfindung. Durch einen direkten Synergismus und durch Schaffung einer günstigen Ausgangslage hat die NLA außerdem eine stark potenzierende Wirkung auf andere Narkotika. Der nicht erwünschte parasympathikomimetische Effekt der Analgetika wird durch Zugabe von atropinähnlichen Präparaten aufgehoben. WESTHUES (1954) empfiehlt die Kombination von Megaphen mit Polamivet. Dieses speziell für die Tiermedizin hergestellte Präparat Polamivet, das 5 mg Methadon und 0,125 mg atropinähnlich wirkendes Diphenylpiperidinoethylacetamidhydrochlorid enthält, gibt mit Megaphen zusammen eine gute Analgesie und Neurolepsie.

Die für die NLA verwendeten Neuroleptika gehören zu der Gruppe der Butyrophenone, in denen Haloperidol und die Phenothiazinderivate, wie Promazin, Chlorpromazin und Propionylpromazin und inzwischen auch Dehydrobenzperidol, eine große Rolle spielen. Die Analgetika sind synthetische, morphinähnliche Substanzen, die sich chemisch vom Pethidin ableiten (HENSCHEL 1964) und in ihrem pharmakologischen Verhalten wie diese dem Morphin entsprechen, wobei ihre Wirksamkeit vergrößert und ihre Wirkungsdauer bei den meisten verkürzt ist. Neben den in der Humanmedizin verwendeten Analgetika Pethidin, Dextromoramid, Phenoperidin und später Phentanyl, sind in der Tiermedizin Morphin, Methadon, Polamidon, Polamivet und Eukodal die am häufigsten verabreichten Analgetika.

Organbeeinflussung

Auffallend ist die stabile Herz- und Kreislau fsituation während der NLA, obwohl die Analgetika allein eine leichte Blutdrucksenkung ergeben können. Während DE CASTRO 1961 keine Beeinflussung der NLA auf die Herztätigkeit feststellte,

konnten GÜRTNER, KREUZBERG und DOENICKE (1963) keine Leberschäden nachweisen. Ebenso sah FRIESENWINKEL (1962) nach NLA keine Störung der Nierentätigkeit. FOUAD (1963) stellte dagegen nach NLA bei Hunden eine Senkung der Erythrozyten um rd. 2 Mill., eine Hb-senkung um rd. 25 % und eine Hämatokritverminderung von 11 % fest, wobei alle Werte nach 24 Stunden wieder ihre Normalhöhe erreichten. Auch EL SABBAN (1964) fand bei Pferden nach Combelen-Polamivet Verabreichung einen Abfall der Erythrozyten, Leukozyten, des Hämoglobins und Hämatokrits und eine beschleunigte Blutsenkung. Die Rückkehr zum Ausgangswert erfolgte vorwiegend nach 48 bzw. 72 Stunden post injektionem. Die Tiefstwerte und stärksten Senkungen konnte EL SABBAN schon nach 15 bis 20 Minuten feststellen. DE CASTRO und MUNDELEER (1962) weisen auf die Nichtbeeinflussung der Nierenfunktion und Diurese hin, während WESTHUES und FRITSCH (1961) von einer Hemmung der Harnsekretion sprechen.

Ausscheidung der NLA-Mittel

Nach GROSS und THOMPSON (1940) werden 65 % der Ausgangsdosis des Morphins innerhalb der ersten 24 Stunden im Harn ausgeschieden, während weitere 20 % in den ersten Tagen danach eliminiert werden. WESTHUES und FRITSCH (1961) schreiben über eine Ausscheidung durch die Nieren zu 30 % und durch den Darm zu 10 %. Ihrer Meinung nach wird das Morphin in der Leber mittels Oxydierung abgebaut. Eine Morphinelimination durch die Leber ist anzuzweifeln, nachdem entdeckt wurde, daß Morphin als freies und zusammengefügt Substrat im Harn ausgeschieden wird (MEYER-JONES, 1959). Die Neuroleptika dagegen werden z. T. in der Leber abgebaut und fast völlig (97 %) durch die Nieren ausgeschieden (SALZMANN und Mitarbeiter, 1955). Durch Leberschäden wird der Abbau und durch Nierenschäden die Elimination erheblich gestört. Hierdurch wird sowohl die Ausscheidung von Analgetika, als auch die von Neuroleptika stark beeinträchtigt. Die Wirkung kann sich dadurch über mehrere Tage hin ausdehnen.

III. Harnstoffstickstoff des Rest-N.

Bei einsetzendem Nierenversagen kommt es im Blutplasma zu einer allmählichen Zunahme der Metaboliten, darunter auch des Reststickstoffs aus dem Eiweißstoffwechsel. Unter normalen Bedingungen setzt sich der Reststickstoff (Rest-N) zur Hälfte aus Harnstoffstickstoff und zur Hälfte aus Aminosäuren, Harnsäure, Kreatin, Indikan und Ammoniak zusammen. Bei einer Niereninsuffizienz beruht die Vermehrung des Rest-N in erster Linie auf einem Anstieg des Harnstoffstickstoffs ($= \text{U.N.}$). Die U.N.-Bestimmung erfreut sich deshalb immer noch einer großen Beliebtheit und gibt uns neben klinischen Beobachtungen, Blut- und Harnuntersuchungen einen guten Überblick über den Krankheitszustand des Patienten.

Die U.N.-Bildung als Hauptendprodukt des Eiweißstoffwechsels findet im Arginin-Cyclus von KREBS statt. Diese U.N.-Synthese vollzieht sich in der Leber. Mittels glomerulärer Filtration wird U.N. in den Nieren ausgeschieden und durch die Tubuluszellen teilweise rückresorbiert.

Verschiedene Autoren fanden in Narkose eine Erhöhung des Rest-N im Blut. So stellte BERESOW (1928) unmittelbar nach Chloroformnarkose eine bis zu 12 Stunden andauernde Erhöhung des Rest-N fest. Die erhöhten U.N.-Werte blieben 24 Stunden lang konstant und fielen danach langsam ab. DIETEL (1931) beobachtete beim Menschen häufig eine Rest-N-Erhöhung bis zum 3. Tag. Er denkt an eine Anhäufung stickstoffhaltiger Substanzen in der Blutbahn, welche beim Wundstoffwechsel reichlich gebildet werden. Nach Chloralhydratnarkose fanden HARNACK, HOPKINS und REMERTZ (1923) eine ähnliche Rest-N-Erhöhung wie in Chloroformnarkose. Sie führen diese Abweichung auf einen Zerfall von körpereigenem Eiweiß zurück. Bei Untersuchungen an Pferden und Kühen konnte auch KLAR (1956) eine Erhöhung der Werte im Serum während und nach Narkosen mit Chloralhydrat, Chloroform und Barbitursäurederivaten feststellen. Er schreibt diese Vermehrung des Rest-N-Gehaltes einer Schädigung und Störung des Eiweißbestandes im Organismus zu. Nur einen geringen Teil führt er auf eine vermehrte Ammoniakbildung in der Leber zurück.

Bei der Verwendung von morphinähnlichen Präparaten wird die Menge und damit die Wirkung des Adiuretins verstärkt. Die Folge ist ein Ansteigen des Harnstoffspiegels im Blutplasma durch vermehrte Rückresorption. MOELLER (1959) bemerkte, daß bei tubulären Erkrankungen vor allem der U.N. erhöht ist, während bei glomerulären Veränderungen der Kreatininspiegel mehr ansteigt. Unter Zugrundelegung des Urometers nach KOWARSKI liegen die Literaturangaben über Normalwerte von U.N. bei klinisch gesunden Hunden zwischen 20 - 60 mg %.

METHNER (1951) fand bei Versuchen an 135 gesunden Hunden als Mittelwert 40 mg % Blutplasmaharnstoff bei einer physiologischen Schwankungsbreite von 20 - 60 mg %. MAIR (1953) fand als Mittelwert 38 mg % U.N. mit einem Anstieg der Werte bei Fleischnahrung um 11 mg %. Niedrigere Normalwerte für U.N. im Blutserum gibt BÄRISWYL (1963) an, der bei gesunden Hunden Werte von 20 - 40 mg % feststellte.

Der U.N. -Gehalt im Normalbereich ist abhängig von der Nahrungszusammensetzung und von der Wasserzufuhr. Diätetische Veränderungen, z.B. eiweißreichere Kost, führen auch bei gesunden Hunden zu einer Steigerung der U.N. -Konzentration. Für die Bestimmung des U.N. im Blutplasma ist also auch die Fütterungszeit der Hunde von Bedeutung, wobei vor der Futteraufnahme erheblich niedrigere Werte gemessen werden können, als 2 bis 3 Stunden danach. Ein Ansteigen der U.N. -Werte wird auch beobachtet bei langdauernden fieberhaften Zuständen, wobei der Patient sein eigenes Eiweiß abbaut und zugleich eine Bluteindickung erfolgt. Eine ausgesprochene Azotämie tritt nach REUBI (1960) erst dann auf, wenn bei einer Nierenerkrankung die glomeruläre Filtration unter 10 ml/min/m^2 sinkt. Ein normaler Rest-N oder U.N. -Wert schließt jedoch in keinem Fall einen renalen Funktionsausfall aus.

IV. Clearancebegriff

Allgemeines

MOELLER, McINTOSH und Van SLYKE (1928) fanden eine konstante Beziehung zwischen der Konzentration von Harnstoff im Plasma und seiner Ausscheidung durch die Nieren. Van SLYKE kam so zu dem Exkretionskoeffizient, den er "Clearance" nannte. Hierunter versteht man dasjenige Plasmavolumen, das in einer bestimmten Zeiteinheit durch die Nierentätigkeit von einer bestimmten Substanz befreit oder geklärt wird,

Diese Definition leitet zu der Formel:

$$C = \text{Clearance in ml/min} = \frac{U \times V}{P}$$

wobei U = Konzentration der Substanz im Harn

V = Harnmenge pro Zeiteinheit,

P = die Konzentration der Substanz im Plasma

ist,

Eine geeignete Clearance-Substanz setzt voraus, daß das Blut bei einer einmaligen Passage durch die Nieren durch Filtration im Glomerulus praktisch vollständig von dieser Substanz befreit wird und diese weder tubulär rückresorbiert, noch sezerniert wird. Diesen Anforderungen entsprechen beim Hund das Kreatinin, das Natriumthiosulfat, das Ammoniumthiosulfat und das Inulin (SHANNON und SMITH, 1935). Von diesen physiologisch inerten Stoffen hat sich Inulin am besten bewährt, weil es bis jetzt die einzige Verbindung ist, deren renale Clearance bei allen untersuchten Hunden keine Abhängigkeit von der Plasmakonzentration zeigt (SMITH 1951). Hieraus ist die Plasmamenge zu errechnen, welche glomerulär filtrierte wird. Die Filtrationsmenge wird Glomerulo-Filtrationsrate oder GFR genannt. Findet nun zusätzlich eine tubuläre Sekretion statt und ist die Konzentration des Nierenvenenblutes für diese Substanz praktisch gleich null, dann ist es möglich, die renale Plasmadurchströmung zu bestimmen. Eine solche Testsubstanz hat man im Diodrast und im Natriumparaaminhippurat gefunden. Während einer Nierenzirkulation wird Diodrast zu 74 % und PAH zu 90 % ausgeschieden, weshalb PAH bevorzugt werden muß.

Etwa 10 % des durchströmenden Blutes werden zur Versorgung des nicht aktiven Teils der Nieren, wie Nierenkelche, Kapsel, Bindegewebe und Anastomosen verwendet. Darum nennt man die unkorrigierte Clearance mit PAH den effektiven Nierenplasmadurchfluß (– ERPF). Die totale renale Plasmadurchströmung ist also etwa $\frac{100}{90} \times \text{ERPF}$.

Um mittels Plasmadurchfluß die Nierendurchblutung zu bestimmen, muß der Hämatokritwert mitberücksichtigt werden.

Für die PAH im Blutplasma ist es notwendig, daß für eine totale Ausscheidung die Konzentration nicht höher ist als 2-4mg%. Bei höheren Konzentrationen von PAH wird der Transportmechanismus des Tubulus gesättigt. Darunter leidet die PAH-Exkretion. Die Folge davon ist, daß immer mehr PAH in der Vena renalis auftritt. Dieses Symptom wird "Selfdepression" der Clearance genannt.

Clearance-Normalwerte

Um die Clearancewerte bei Hunden mit verschiedenem Alter und Geschlecht miteinander vergleichen zu können, werden die Ergebnisse auf die Körperoberfläche bezogen. Die Körperoberfläche eines mittelgroßen Hundes beträgt etwa 1 m^2 . Beim Menschen wird für die mittlere Körperoberfläche $1,73 \text{ m}^2$ angenommen.

Für die Umrechnung verwendet man die Formel von MEEH:

$$O = k \sqrt[3]{g^2}, \text{ wobei}$$

$$O = \text{Körperoberfläche in cm}^2$$

$$g = \text{Körpergewicht in g ist. Für Hunde ist der Faktor}$$

$$k = 11,2$$

Mittels Inulin-Clearance fand HOUCK (1948) als Normalwert bei nicht narkotisierten Hunden für das Glomerulusfiltrat 84 ml/min/m^2 . Die durchströmende renale Plasmamenge bestimmte HOUCK mit der PAH-Clearance und fand auf Körperoberfläche korrigierte Werte von $266 \pm 66 \text{ ml/min/m}^2$.

ROSSOW (1960) fand für die effektive Plasmadurchströmung normalisierte Werte zwischen 191 und 334 ml/min/m^2 , bei einem Mittelwert von $248 \pm 20 \text{ ml/min/m}^2$. CZOK und KREIENBERG (1952) fanden für Inulin absolute Werte zwischen 45 und 83 ml/min und für PAH zwischen 150 und 250 ml/min .

SMITH (1955) nimmt an, daß durch mehrere Anaesthetisierungsarten ein leicht depressiver Einfluß auf die Clearancewerte ausgeübt wird. Dies führt SMITH auf eine neurogene Vasokonstriktion des Vas afferens zurück. Die von SELKURT (1955) während einer Barbiturat- und von ALBRECHT (1963) während einer Barbiturat-Lachgas-Narkose gefundenen Mittelwerte der PAH-Clearance liegen unter den Ergebnissen von HOUCK (1948) bei nicht narkotisierten Tieren.

STONE und Mitarbeiter (1958) fanden bei kleinen Hunden eine relativ größere Nierendurchblutung als bei großen. Nach SMITH (1955) ist der renale Plasmafluß pro kg Körpergewicht um so größer, je kleiner das Tier ist. Nach ALBRECHT (1963) hängt dieses Phänomen mit dem Stoffwechsel zusammen, der bei kleinen Individuen größer ist als bei großen.

CHASIS und GOLDRING (1944) stellten bei Männern und Frauen unterschiedliche Clearancewerte fest. Auch SCHETTLER (1952) konnte signifikant niedrigere Werte bei Frauen feststellen. DAVIES und SHOCK (1950) haben gefunden, daß die Clearance altersbedingt und bei zunehmendem Alter erniedrigt ist. THURAU (1961) hat nachgewiesen, daß durch veränderte Körperhaltung die Nierendurchblutung um $10 - 20 \%$ vermindert sein kann. Diese orthostatischen Veränderungen in den Nieren konnte auch MAYERSON (1942) feststellen, wobei er beim Aufrichten des Hundes eine deutliche Abnahme der Nierendurchblutung wahrnahm. Die besten Ergebnisse fand THURAU (1961) in der physiologischen Haltung, nämlich beim stehenden Hund.

An der effektiven renalen Plasmadurchströmung und dem Glomerulusfiltrat kann

der Prozentsatz des vom Glomerulus filtrierte Plasmas errechnet werden. Dieser Prozentsatz ist die sog. Filtrationsfraktion (FF), die aus dem Quotienten $\frac{GFR}{ERPF}$ errechnet werden kann. Die Filtrationsfraktion ist bei Hunden mit dem Faktor 0,32 durchwegs höher als beim Menschen mit dem Faktor 0,20.

Bei Erkrankungen, bei denen vorwiegend der Glomerulus betroffen ist, vermindert sich ihr Wert, während sich bei Krankheitsprozessen des Tubulus dieser Faktor erhöht.

Methoden der Clearance

Für eine brauchbare Clearance-Untersuchung ist ein konstanter Plasmaspiegel Voraussetzung. Dieser kann mit einem Infusionsverfahren erzielt werden, was man auch direkte Clearancemethode nennt. Hierbei wird durch eine Injektion der Testsubstanz ein bestimmter Plasmaspiegel erzielt und mittels Dauertropf-infusion konstant gehalten.

Obwohl die Dauerinfusion eine größere Belastung für den Patienten darstellt und für den Untersuchenden bedeutend umständlicher ist, wird diese direkte oder renale Clearancemethode doch der anderen vorgezogen.

ROSSOW (1960) untersuchte die indirekte Methode, wobei auf die Faktoren U und V der Clearanceformel verzichtet wurde. Die Blutplasmakonzentration nimmt nach einmaliger Injektion exponentiell ab, wofür der Begriff Totalclearance geprägt wurde. Im Gegensatz zur renalen Clearance hängt diese Ausscheidung von der Gesamtausscheidung des Organismus ab. Die Totalclearance wird sich der renalen Clearance um so mehr nähern, je mehr die betreffende Substanz durch die Nieren ausgeschieden wird.

Will man die renale Funktion auf Stoffe wie Psycho- und Neuropharmaka testen, dann ist die indirekte Methode nicht zu empfehlen. Die renale Clearance ist praktisch ein Ausschnitt aus der totalen Clearance, wobei auch eine extrarenale Ausscheidung, z.B. durch den Darm, in Betracht gezogen werden muß. Außerdem dringt Inulin in die extrazellulären Flüssigkeitsräume ein, wodurch der Plasmaspiegel schnell sinkt. Hierdurch ergibt sich eine erhebliche Differenz zwischen der Konzentration des arteriellen Blutes, das die Nieren durchströmt und der des entnommenen venösen Blutes zur Bestimmung der Plasmakonzentration.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Hauptaufgaben der Nieren sind:

- a) die Ausscheidung von Stoffwechselschlacken
- b) die Regulation des "Milieu interne"

Unter verschiedensten Bedingungen der Verdünnung und der Konzentration wird die Ausscheidung von körpereigenen und körperfremden Stoffen durchgeführt. Hierbei spielen Stoffe aus dem Eiweißstoffwechsel wie z.B. Harnstoff und körperfremde Stoffe wie z.B. Inulin und PAH eine bedeutende Rolle. Die Ausscheidung dieser Substanzen richtet sich in der Hauptsache nach ihrer Blutkonzentration und ist weniger abhängig von hormonalen und nervösen Faktoren. Die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushaltes ist dagegen ein hormonaler Vorgang. So reguliert z.B. Adiuretin den Wasserhaushalt und Aldosteron den Mineralstoffwechsel. Die Ausscheidung von Stoffwechselschlacken bleibt auch bei schweren Belastungen, wie Erkrankungen und eingreifenden Operationen, noch lange erhalten. Die Regulationstätigkeit dagegen ist sehr empfindlich und versagt schnell. Diese beiden Hauptmechanismen sind jedoch eng miteinander verbunden. So kann z.B. Harnstoff nicht in der gewünschten Konzentration ausgeschieden werden, wenn die zu seiner Lösung nötige Mindestmenge von Wasser nicht vorhanden ist.

Um nun ein grobes Gesamtbild der Nierentätigkeit zu erhalten, wurde an 23 mit Combelen-Polamivet narkotisierten Hunden der Harnstoff des Reststickstoffes im Blutserum bestimmt. Diese Bestimmung sollte uns einen Einblick verschaffen in die glomeruläre Filtration und die tubuläre Rückresorption der Nieren vor, während und nach der NLA.

Eine exaktere Messung der Ausscheidungsmechanismen wurde mit der Clearancebestimmung erzielt. Hierfür verwendeten wir das Inulin, das beinahe vollständig durch die Nieren filtrierte und weder rückresorbiert, noch sezerniert wird.

Mittels PAH, das nicht durch die Nieren rückresorbiert wird, wurden die glomeruläre Filtration und die tubuläre Sekretion gemessen. Der empfindlichste Teil der Nieren ist der Tubulus, der durch seine aktive Tätigkeit einen hohen Sauerstoffgehalt benötigt. Die Filtration dagegen ist ein passiver hydrostatischer Vorgang, der fast ohne Energieverbrauch einhergeht. In Narkose ist der Stoffwechsel gesenkt und das Sauerstoffangebot eingeschränkt, so daß Funktionsstörungen der Nieren sich am ehesten im Tubulus bemerkbar machen. Die vor und während

der Neuroleptanalgesie erhaltene Harnmenge gibt uns schließlich einen Einblick in die Rückresorption der Nieren.

A. Methodik

1. Applikation von Combelen-Polamivet

Für die Neuroleptanalgesie wurde die von WESTHUES und FRITSCH (1961) bei Hunden empfohlene Kombination des Neuroleptikums Combelen und des Analgetikums Polamivet verwendet. Combelen (Propionyl-Promazin) ist eine 1%ige Lösung des n-(3-dimethylamino)-3-propionyl-phenothiazins, das von der Firma Bayer speziell für die Tiermedizin hergestellt wird. Zur Sedation wurden 0,05 ml pro kg = 0,5 mg pro kg Körpergewicht intramuskulär verabreicht. Nach etwa 10 Minuten trat eine deutliche Beruhigung ein. Daraufhin wurden 0,4 ml pro kg = 2 mg pro kg Polamivet der Firma Hoechst intramuskulär injiziert. Das Analgetikum Polamivet enthält pro ml 5 mg Methadon (= 2-dimethyl-amino-4,4-diphenyl-heptanon-(5)-hydrochlorid), dem zur Aufhebung des parasymphathikomimetischen Effektes das atropinähnlich wirkende Diphenylpiperidinoäthyl-acetamidhydrochlorid zugefügt ist.

Hierdurch wurde bei allen Hunden ein tiefer, für operative Eingriffe ausreichender Dämmer Schlaf erreicht. Die Tiere reagierten dabei nur noch auf starke Laute. Der Dämmer Schlaf dauerte ca. 3 Stunden, während ein Nachschlaf noch 6 - 8 Stunden zu beobachten war. Nach 12 Stunden waren die sedierten Hunde noch deutlich schläfrig und machten keine Anstalten, Futter oder Wasser aufzunehmen. Ihre Gehfähigkeit war nach 24 Stunden nicht mehr beeinträchtigt, jedoch konnte bei den meisten Hunden noch eine geringe Müdigkeit und Inappetenz festgestellt werden.

2. Bestimmung des Harnstoffstickstoffes im Serum

Unmittelbar vor der Combelen-Polamivet Verabreichung wurde an 23 klinisch gesunden Versuchshunden eine einfache Blutuntersuchung durchgeführt. Hierbei wurde die Zahl der Erythrozyten und Leukozyten, der Hb-Gehalt und der Farbindex bestimmt mit einer Differenzierung des weißen Blutbildes. Es wurden in keinem Fall Veränderungen festgestellt, die auf die späteren Untersuchungen

einen eventuell störenden Einfluß hätten nehmen können. Die Hunde hatten mindestens 3 Wochen vor dem Versuch keine Medikamente erhalten. Die letzte Fütterung lag etwa 20 Stunden zurück. Während dieser Zeit stand den Hunden Trinkwasser ad libitum zur Verfügung. Als Untersuchungsmaterial wurden klinikeigene Hunde verschiedener Rassen, Geschlechts- und Altersgruppen verwendet. Zur Bestimmung des U.N. -Leerwertes im Serum wurden vor dem Versuch 10 ml Blut entnommen, 1, 3, 6 und 12 Stunden nach der Combelen-Polamivet Verabreichung erfolgte eine weitere Blutabnahme von jeweils 10 ml. Zur Bestimmung des U.N. -Gehaltes wurde dieser Vorgang auch in den nachfolgenden 7 Tagen vor der Fütterung wiederholt. Um diätetische Einflüsse auf die U.N. -Konzentration so weit wie möglich auszuschalten, wurde die Zeit der Fütterung, die Qualität und Quantität des Futters konstant gehalten.

Die Bestimmung des U.N. erfolgte mit dem Urometer nach KOWARSKI. Dafür werden die Blutproben ohne gerinnungshemmende Zusätze zentrifugiert und mindestens 2,5 ml Blutserum mit genau der gleichen Menge 20%-iger Trichloressigsäure gut geschüttelt. Dieses enteiweißte Serum wird daraufhin wiederum 10 min bei 3.000 Umdrehungen zentrifugiert. Nach Anfüllen des Urometers mit gesättigter NaCl-Lösung wird durch Öffnen des linken Hahnes genau 2,5 ml des Zentrifugates zugegeben. Überschüsse werden sorgfältig abgesaugt. In den linken Schenkel des Urometers werden anschließend 5 ml einer frisch bereiteten Bromlauge-Lösung eingefüllt. Die sofort einsetzende Gasentwicklung verdrängt die Flüssigkeit unter dem linken Hahn. Nach etwa 10 Minuten wird im linken Schenkel der untere Meniskus der Flüssigkeit abgelesen. Dieser Wert ergibt nach Multiplikation mit "200" den Harnstoffstickstoff in mg %. Harnstoff und Bromlauge, die in 5 ml 32%-iger NaOH 10 Tropfen Brom enthält, setzen sich in Kohlensäure, Stickstoff, Wasser und Natriumbromid um. Die Kohlensäure wird von der alkalischen Lösung absorbiert. Das sich entwickelnde Gas besteht demnach aus Harnstickstoff.

Um die Möglichkeit physiologischer Schwankungen zu überprüfen, wurden noch zusätzlich Leerversuche durchgeführt. Hierfür wurden 5 gesunde Schäferhundbastarde verwendet, denen ebenfalls mindestens 3 Wochen vorher keine Medikamente appliziert wurden. Auch diese Hunde erhielten normales Futter, das aus gekochten Haferflocken und etwa 300 g Fleisch bestand. Vor Beginn des 14-tägigen Versuches wurde wiederum ein Blutbild angefertigt. Die Blutentnahme erfolgte etwa 2-3 Stunden nach der Fütterung, an zwei Sonntagen unmittelbar davor. Der Harnstoffstickstoff wurde ebenfalls wieder mit der Bromlauge-Methode nach KOWARSKI bestimmt.

3. Clearance-Untersuchungen

Die Niere ist das Organ mit dem höchsten Metabolismus und dem größten Sauerstoffverbrauch. Ein Sechstel des Herzminutenvolumens durchströmt in einer Passage die Niere; davon etwa 90 % den aktiv funktionierenden Teil. Dies erklärt, daß die Nieren sehr empfindlich sind für Störungen exo- oder endogener Art innerhalb des Organismus. Auf hämodynamische und toxikologische Einflüsse unterschiedlicher Pharmaka reagieren deshalb die Nieren am ehesten, besonders der tubuläre Apparat. Bei der Beurteilung der Nieren nach Combelen-Polamivet bei Hunden gingen wir von diesem Gedanken aus. Mittels Clearance-Untersuchungen sind wir in der Lage, die einzelnen Funktionen zu prüfen.

Wir wählten hierfür die direkte oder renale Clearance-Methodik, wobei durch eine Dauertropfinfusion ein brauchbarer konstanter Plasmaspiegel angestrebt wird. Vorher wurde durch eine einmalige Injektion eine bestimmte Höhe der Plasmakonzentration erzielt.

Auf diese Weise führten wir die Clearance-Untersuchungen bei 14 klinisch gesunden Hunden durch.

Die Tiere waren von unterschiedlichem Alter, Geschlecht und Rasse. Bei 5 Hündinnen wurden für dieses Verfahren Ureterfisteln angelegt. Weiterhin wurden 7 geschlechtsreife und 2 kastrierte Rüden in die Untersuchungen einbezogen.

Da THURAU (1961) deutliche orthostatische Veränderungen in der Nierendurchblutung wahrgenommen und die besten Ergebnisse beim stehenden Hund erreicht hatte, führten wir die Clearance-Untersuchungen ebenfalls im Stehen durch. Hierfür wurden die Hunde in einen eisernen Käfig gestellt, der an beiden Enden offen war. Die Tiere wurden in einer Leinenschürze aufgehängt, die Aussparungen für die Extremitäten enthielt. Zusätzlich war darin eine ovale freie Stelle für die Ureterfistel bzw. Präputialöffnung ausgespart. In der Regel blieben die Patienten während des ganzen Versuches widerstandslos im Käfig stehen. Deshalb mußte die Geschwindigkeit der Dauertropfinfusion nur selten nachgestellt werden.

Zur Prüfung der Pharmaka Combelen und Polamivet wurden zunächst ohne ihre Verwendung 4 Clearance-Perioden von je 20 Minuten durchgeführt. Sofort nach Beendigung der 4. Periode wurden 0,05 ml Combelen und 10 Minuten später 0,4 ml Polamivet pro kg Körpergewicht intramuskulär injiziert. Nach etwa 15 Minuten trat ein tiefer Dämmer Schlaf ein. Auch in dieser Phase wurde darauf geachtet, daß die Tropfgeschwindigkeit konstant blieb. Der Zeitraum zwischen

den einzelnen Clearance-Untersuchungen betrug genau eine Stunde. Dieser kurze Zeitabstand brachte viele Vorteile mit sich. Zum ersten konnte in der technischen Durchführung des Versuches und bei den Laboratoriumsarbeiten viel Zeit eingespart werden; zum anderen waren die äußeren Umstände einander so ähnlich, daß außerdem auch noch mögliche Späteinflüsse auf die Nierentätigkeit ausgeschaltet werden konnten. Für die Harngewinnung war es beim Rüden notwendig, einen Dauerkatheter anzulegen, der mit Leukoplast an der Präputialöffnung und der Haut fixiert wurde. Das freie Ende des Katheters wurde mittels eines kurzen Plastikmandrins geschlossen, um die Harnmenge der einzelnen Clearance-Perioden getrennt gewinnen zu können. Bei Hündinnen wurden die beiden nebeneinanderliegenden Fistelöffnungen in der Linea alba durch einen eigens dafür angefertigten durchsichtigen Plastiktrichter umschlossen, dessen Ende in einen kurzen Gummischlauch ausläuft. Dieser konnte durch Arterienklemmen verschlossen werden. Die Befestigung des Sammeltrichters an den Fistelöffnungen geschah mit Hilfe eines elastischen Bauchgürtels.

Für die Blutentnahme wurde an der rechten, für die Dauerinfusion an der linken Vena cephalica antebrachii jeweils eine Dauerkanüle Typ Braunüle Nr. 2 angelegt, und mit Leukoplast fixiert. Die Infusionsgeschwindigkeit konnte durch mehr oder weniger starkes Abknicken des Verbindungsschlauches zwischen Filter und Dauerkanüle reguliert werden. Vor Beginn der Infusion wurde zur Bestimmung der Leerwerte eine Blut- und Harnabnahme vorgenommen. Eine Bestimmung des Leerwertes im Blut ist notwendig, da auch der Blutzucker eine dem Inulin ähnliche Farbreaktion hervorrufen kann. Bei Diabetikern ist dieser Leerwert ziemlich groß.

Als Inulin wurde ein von der Laevosan-Gesellschaft hergestelltes hochmolekulares Polysaccharid verwendet, das als 10%-iges Inulin purissimum pyrogenfrei in Ampullen zu 50 ml in den Handel gebracht wird. Um eine vollständige Lösung zu erreichen, muß es unmittelbar vor Gebrauch in Wasser von ca. 80° mehrmals umgeschüttelt werden.

Als Paraaminohippursäure wurde das Nephrotest der Casellawerke gewählt. Als wasserfreies Na-Salz einer 20%-igen Lösung kommt es in Ampullen zu 10 ml in den Verkehr.

Zur Erzielung eines genügend hohen Blutspiegels wurden zunächst $\frac{2}{70}$ ml einer 20%-igen PAH-Lösung und $\frac{20}{70}$ ml einer 10%-igen Inulin-Lösung pro kg Körpergewicht zusammen mit 50 ml Kochsalzlösung intravenös injiziert. Anschließend erfolgte eine Dauertropfinfusion von $\frac{3}{70} \times k$ ml 20%-iger PAH und $\frac{30}{70} \times k$ ml 10%-igen Inulin pro kg Körpergewicht in 800 ml physiologischer

Kochsalzlösung. Ausgangspunkt für diese Dosierungen waren die Angaben von SMITH (1955), der in seinen Versuchen beim Menschen ein Körpergewicht von 70 kg zugrundelegte. Wegen der langen Dauer des Versuches erhöhten wir bei der Dauertropfinfusion die Menge der physiologischen Kochsalzlösung von 500 auf 800 ml und verdoppelten zugleich die auf das Körpergewicht des Hundes umgerechneten Mengen von Inulin und PAH. Daraus ergab sich der Faktor $k = 3,2$.

Um eine gute Diurese zu erzielen, wurden jedem Hund eine Stunde vor Beginn des Versuches 50 ml Kochsalzlösung i. v. injiziert und während der ganzen Untersuchung mit einer Dauertropfinfusion von 40 - 50 Tropfen pro Minute aufrechterhalten. Daraufhin blieben wider Erwarten die Diurese und die Plasmakonzentration der Clearance-Substanzen nahezu konstant. Eine Stunde nach Anlegen der Infusion wurde die erste Blutprobe (B_1) entnommen. Zum gleichen Zeitpunkt erfolgte eine Spülung der Harnblase bzw. des Sammelbeckers mit 10 ml physiologischer Kochsalzlösung. Der Katheter bzw. der Schlauch des Sammelbeckers wurde nun für die erste Harnsammelperiode von 20 Minuten verschlossen. Die erhaltene Harnmenge wurde in einem Zylinderglas gemessen und für die Analyse aufbewahrt.

Dieser oben beschriebene Vorgang wurde 3 x wiederholt. Es wurde besonderer Wert darauf gelegt, daß wiederbenützte Gefäße sorgfältig gereinigt waren. Am Ende jeder Clearance-Periode erfolgte eine weitere Blutentnahme in der Reihenfolge B_2 , B_3 , B_4 und B_5 .

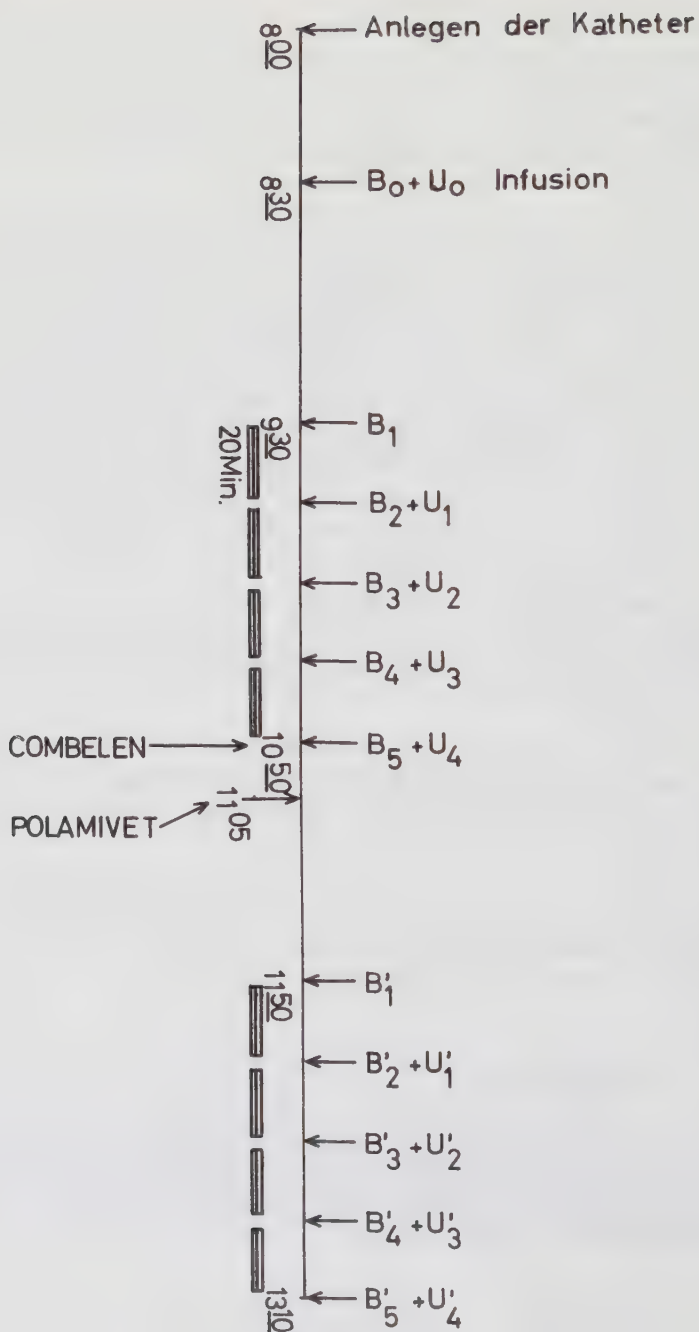
Die Blutproben wurden sofort nach der Entnahme zentrifugiert. Dies ist notwendig, da beim Stehen des Punktates sich immer mehr freies Hippurat an das Plasma-Eiweiß bindet und nur das freie zirkulierende Hippurat sich analysieren läßt.

In Schema I ist eine doppelte Clearance-Untersuchung dargestellt. Die 2. Clearance-Phase unterliegt bereits dem Combelen-Polamivet Einfluß. B und B_1 bedeuten die Blutentnahmen, U und U_1 die gesammelten Harnmengen jeweils vor und während der NLA. (Siehe S. 20).

4. Inulin-Bestimmung

Die Inulin-Bestimmung im Blutserum und Harn erfolgte nach der Methode von ROE, GOLDSTEIN und EPSTEIN (1949). Hierfür werden 3 ml Blutserum mit 6 ml 10%-iger Zinksulfatlösung enteiweißt und nach Schütteln mit 15 ml H_2O und 6 ml 0,5 n NaOH abfiltriert. Die Urinmengen wurden mit Aqua bidestillata

SCHEMA I



1 : 1000 verdünnt. Von diesen auf diese Art vorbereiteten Sera und Urinen wurden je 2 ml in ein Reagenzglas pipettiert und 7 ml 30 % HCl und 1 ml Thioharnstoff-Resorcinlösung zugegeben. Die mit Gummistopfen verschlossenen Reagenzgläser wurden 10 Minuten in einem Wasserbad von genau 80°C erwärmt und anschließend sofort 5 Minuten lang in Eiswasser abgekühlt. Die bei der hydrolytischen Spaltung von Inulin entstehende Fruktosemenge muß sofort kolorimetrisch gemessen werden. Hierfür verwendeten wir das Beckmann-Spektrophotometer Modell B bei einer Wellenlänge von $546\text{ m}\mu$. Der rasche Farbumschlag an der Luft erfordert ein schnelles Ablesen.

5. PAH-Bestimmung

Für die PAH-Bestimmung im Blutserum und Harn wählten wir das Verfahren nach SMITH und Mitarbeiter (1945). Dabei wird das Blutserum wie bei der Inulin-Bestimmung enteiweißt und abfiltriert, während die Urinmengen im Verhältnis 1 : 2000 verdünnt werden. In 10 ml enteiweißtes Serum und 10 ml verdünnten Harn werden 2 ml 0,1 n HCl und 1 ml 0,1%-iger NaNO_2 -Lösung pipettiert und geschüttelt. Nach 5 Minuten wird 1 ml Aminosulfosäure zugegeben und gut gemischt. Nach weiteren 5 Minuten und Zugabe von bromwasserstoffsäurem Salz des Äthyl-naphtylamines wird wiederum gut gemischt. Der Farbumschlag setzt sofort ein und erreicht nach etwa 45 Minuten seine maximale Farbtiefe, die ca. 2 Stunden anhält und kolorimetrisch abgelesen werden kann. Auch hierfür benutzten wir das Beckmann-Spektrophotometer Modell B bei einer Wellenlänge von $546\text{ m}\mu$.

6. Clearance-Berechnung

Von den mit dem Spektrophotometer gemessenen Extinktions-Werten des Plasmas wird stets der Mittelwert von zwei Blutproben genommen. Die Clearance-formel nach Van SLYKE lautet:

$$\text{Cl} = \frac{\text{Extinktion Urin} \times \text{Verdünnung Urin} \times \text{Harnminutenvolumen}}{\text{Mittelwert Plasmaextinktion} \times 10 \times 0,92}$$

In der Urinverdünnung sind auch die 10 ml Kochsalzlösung, die zur Spülung der Blase bzw. des Sammelbeckers gebraucht wurden. Da für das Harnminutenvolumen die gesamte verdünnte Harnmenge genommen wurde, gleichen sich beide Fehlerquellen aus. Nach SELKURT (1963) beträgt der Faktor bei Hunden, der

allerdings nur für PAH gilt und den Teil des freien, nicht an Plasmaeiweiß gebundenen Hippurats angibt, 0,92. Dieser Faktor muß in die PAH-Clearanceformel von Van SLYKE einbezogen werden.

Aus den in vier Perioden erhaltenen Clearancewerten wird der Clearancemittelwert errechnet und anschließend auf die Körperoberfläche normalisiert.

7. Harnsammlung durch Katheterisierung

Die Entleerung der Blase, auch Mictio genannt, erfolgt reflektorisch. Der Reflex wird durch Reize eingeleitet, die bei einem gewissen Dehnungsgrad entstehen, wenn sich die Blase durch Füllung erweitert. Bei der Mictio kontrahiert sich die Blasenmuskulatur und die Sphinkteren erschlaffen. Durch den Atropinzusatz der Analgetika wird der parasymphatische Einfluß auf die Blasenentleerung teilweise gehemmt. Zur Vermeidung spontanen Harnabsatzes haben wir, um die totale Harnmenge in Perioden von 20 Minuten zu gewinnen, einen Dauerkatheter angelegt. Durch diesen Katheter wurde zur Einleitung der Mictio die Blase mit etwa 50 ml Luft und genau 10 ml einer Kochsalzlösung gefüllt. Hierdurch trat in allen Fällen sofort eine totale Blasenentleerung ein. Mit der Spülung wurde außerdem bewirkt, daß auch die letzten Reste der Clearance-Substanzen aus der Blase gewonnen werden konnten. Dazu wurde ein elastischer Gummikatheter Nr. 3 unter Röntgenkontrolle so weit in die Blase eingeführt, bis die Spitze des Katheters im Blasenhalssichtbar wurde. Mit Leukoplast wurde der Katheter am ostium präputiale und an der Bauchwand fixiert. Daß sich die Blase bei der Mictio vollkommen entleert, konnten wir röntgenologisch nachweisen, indem wir statt 10 ml Kochsalzlösung die gleiche Menge einer kontrastgebenden 10%-igen KJ-Lösung einfüllten. Nach Zugabe von ca. 50 ml Luft entleerte sich die Blase so gründlich, daß wir keinerlei Reste des Kontrastmittels mehr nachweisen konnten.

8. Ureterfistel-Operation

Zwischen den Nieren und dem Orificium urethrale externum liegt ein bedeutender Totraum, auch "dead-space" genannt. Bei Nierenfunktionsprüfungen wird immer danach gestrebt, diesen Totraum so weit wie möglich zu verkleinern, da zurückbleibende Harnmengen erhebliche Ungenauigkeiten bei Versuchen ergeben können. Um diese Fehlerquelle auszuschalten, schlugen mehrere Autoren vor, Blasenfisteln anzulegen und die Ureteren zu katheterisieren. DRAGSTEDT und DRAGSTEDT (1928) entwickelten aus diesem Grunde eine Uretertransplantation in die Bauchwand. Bereits HABERLAND (1926) berichtet von befriedigenden Resultaten bei der Verlagerung der Ureteren. Dazu verpflanzte er das Trigonum vesicae in die Bauchwand. Dadurch wurde es möglich, den Harn der einzelnen Nieren getrennt aufzufangen und eine Nierenbeckenkatheterisierung durchzuführen.

Auch wir haben aus diesem Grunde bei 5 Hündinnen erfolgreich Harnleiterfisteln angelegt. Dazu wurde das Halsblasendreieck (Trigonum vesicae) mit den schlitzförmigen Öffnungen der Ureteren (Ostia ureterica) in die ventrale Bauchwand transplantiert. Diese Operation läßt sich besonders gut bei Hündinnen durchführen. Beim männlichen Tier kreuzen die Ureter den Samenleiter an seiner ventralen Seite. Es ist also ohne Kastration mit gleichzeitiger Samenstrangunterbindung nicht möglich, die beiden Ureteröffnungen ohne Trennung in die Bauchwand zu verlagern.

Im Gegensatz zu MARKOWITZ (1954) und HABERLAND (1926), die die Bauchhöhle in der Linea alba öffneten und die Uretermündungen seitlich davon mit der Bauchwand vernähten, haben wir paramedian geöffnet und die Fisteln in der Medianlinie angelegt.

Als Narkose verwendeten wir die schon oben erwähnte Neuroleptanalgesie mit Combelen und Polamivet. Der Paramedianschnitt erfolgte unmittelbar vor dem Os pubis. Nach Vorbereitung des Operationsfeldes wurde die Haut etwa 10 cm gespalten und die Bauchhöhle mittels eines Wechselschnittes geöffnet. Da sowohl der Harnleiter als auch die Blase extraperitoneal liegen, wurde an der betreffenden Stelle des Bauchfells durchtrennt und die Blase soweit wie möglich aus der Wunde heraus verlagert. Die Blase wurde punktiert und vorhandener Harn abgesaugt.

Die Seitenbänder der Harnblase, die Ligamenta lateralia vesicae, wurden durchtrennt. Dadurch waren die beiden Ureteren in der Plica ureterica besser zugänglich. Zur besseren Fixation wurden um die beiden Harnleiter im Bereich der

Plica ureterica Ligaturen angelegt. Unter Erhaltung des periureteralen Gewebes, in dem sehr viele Gefäße verlaufen, wurden die Ureteren in Richtung Nieren etwa 10 cm freigelegt. Damit konnte die Gefahr einer Nekrose, wie sie BOEMIGHAUS (1960) erwähnt, verhütet werden. Die Blase öffneten wir an der Vertex vesicae und saugten die zurückgebliebenen Harnreste ab. Um die schräg einmündenden Ostia ureterica wurde unter Erhaltung des Trigonum vesicae ein markstückgroßer Teil der Blasenwand tripiapiert. Blutende Gefäße wurden mit Catgut unterbunden. Die Implantation in die Bauchwand erfolgte in der Medianlinie, etwa vier fingerbreit cranial der Symphysis pubis. Hierfür wurde die Bauchwand von innen heraus perforiert und so viel Muskulatur und Faszie exstirpiert, daß das spätere Implantat durchgezogen werden konnte. Die Blase wurde im Colum vesicae amputiert und der Blasenstumpf mittels einer Schmieden'schen und fortlaufenden Lembertnaht verschlossen und mit dem Netz übernäht. Das zu transplantierende Blasenwandstück wurde in zwei Schichten an die Bauchwand fixiert, nachdem zuvor ein 10-pfennigstückgroßer Hautlappen entfernt worden war. Die beiden Schichten setzten sich einmal zusammen aus Serosa und Muskularis der Blase, sowie Peritoneum und Faszie der Bauchwand, zum anderen aus Blasenmuskosa und äußerer Haut. Um eine Harnstauung in den Nieren zu verhindern, wurde darauf geachtet, daß die beiden Ureteren ohne Torsion und ohne Spannung in die Bauchwand vernäht wurden. Der Paramedianschnitt wurde zuletzt in drei Schichten vernäht und mit einer Deckfaltennaht abgedeckt.

In keinem der fünf Fälle traten Komplikationen auf; die Wunden verheilten per primam. Nach 5 Tagen konnten wir die Deckfaltennaht entfernen und nach weiteren 5 Tagen die Fäden ziehen.

Zum Schutz gegen Harnirritation wurde die Umgebung der Wunde in den ersten Tagen mit Lebertransalbe bedeckt. Zur Verhütung bakterieller Infektionen gaben wir bis zu 4 Tagen nach der Operation hohe Dosen Antibiotika. Eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens konnte in keinem Fall beobachtet werden. Harnuntersuchungen auf evtl. vorliegende retrograde Niereninfekte fielen negativ aus. Schon nach wenigen Tagen bildeten sich an den Ostia ureterica gerstenkorngroße Schleimhautpapillen, aus denen sich tropfenweise Harn entleerte.

Das Transplantat zeigte wenig Reizung und keine Granulation. Durch Epithelisation, die von der umgebenden Haut ausging, verkleinerte sich allmählich die Oberfläche des Transplantates. Nach zwei Monaten waren beide Ureterpapillen noch deutlich sichtbar, während nach etwa vier Monaten die Ureteröffnungen reizlos in der Haut lagen,

B. Untersuchungsergebnisse

1. Harnstoff-Stickstoff des Rest-N im Serum

Die an 23 Klinikunden durchgeführten Harnstoff-Stickstoff-Bestimmungen nach Combelen-Polamivet Narkose ergaben kein einheitliches Bild. Schon die U.N. - Werte vor der NLA differierten sehr stark. Sie schwankten zwischen 11 und 62 mg %. Der arithmetische Mittelwert von 39 mg % bei einer Streuung von ± 10 , 2 muß jedoch als normal angesehen werden. 1 - 12 Stunden nach Narkosebeginn konnten keine erheblichen Schwankungen gegenüber dem Leerwert festgestellt werden (s. Tabelle I). Der Hund Nr. 3 zeigte eine deutliche Senkung, während bei den Hunden Nr. 5, 8 und 13 ein deutliches Ansteigen der U.N. -Werte beobachtet werden konnte.

Im übrigen ergaben sich innerhalb dieses Zeitraumes keine nennenswerten Abweichungen von der Norm.

Tabelle I enthält die Gesamtergebnisse von 23 Hunden nach Sedation mit 0,05 ml Combelen und 0,4 ml Polamivet. Für jedes Versuchstier sind einzeln aufgeführt; Rasse, Alter und Geschlecht sowie ein differenziertes Blutbild vor NLA und U.N. -Bestimmungen in angegebenen Zeitabständen. Die arithmetischen Mittelwerte für U.N. errechneten sich aus der Formel

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

die einfache Streuung aus der Formel:

$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n - 1}}$$

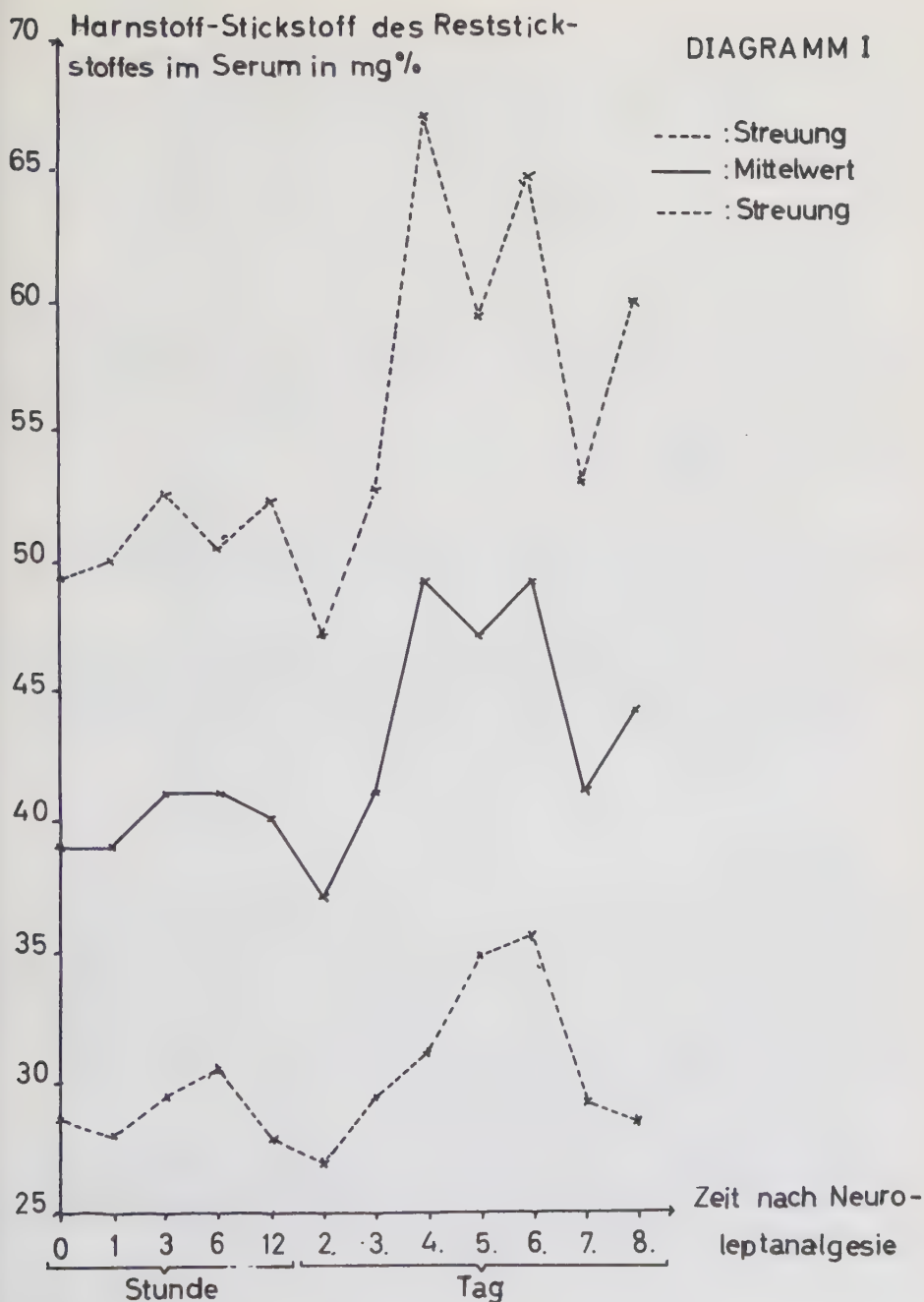
Der U.N. des Hundes Nr. 7 konnte am 3. Tag nach der Narkose nicht bestimmt werden, da eine fettige Degeneration des Blutserums vorlag. Die Versuchsreihe des Hundes Nr. 16 mußte abgebrochen werden, da das Tier ab dem 4. Tag nicht mehr zur Verfügung stand.

Bei der Betrachtung der U.N. -Werte vom 1. bis 5. postnarkotischen Tag konnte dagegen in den meisten Fällen ein mehr oder weniger deutliches Ansteigen festgestellt werden (siehe Diagramm I). Dies wurde aus dem erhöhten Mittelwert ersichtlich. Bei einigen Hunden wurde der drei- bis vierfache Wert gemessen. Bei

keinem Tier sank der U.N. -Gehalt. Bei den Hunden Nr. 9, 10, 20 und 22 blieb die U.N. -Zahl konstant. Nach der Senkung am 2. Tag auf durchschnittlich 37 mg % stieg der U.N. -Gehalt am 4. und 6. auf durchschnittlich 49 mg % an, bei einer Streuung von $\pm 18,0$ bzw. 15,6. Am 5. Tag betrug der Mittelwert $47 \pm 12,3$ mg %. Am 7. und 8. Tag trat in den meisten Fällen wieder eine Normalisierung ein. Der mäßig erhöhte Mittelwert am 8. Tag ist teilweise auf Hund Nr. 17 zurückzuführen, der am gleichen Tage plötzlich eine stark phlegmonöse Entzündung der rechten Vorderextremitäten zeigte. Sein U.N. -Wert war auf 95 mg % angestiegen.

Tabelle I

Hund Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	Mittelw. m. Str. in mg
Rasse	Sch.H.	Sch.B.	Sch.B.	Sch.B.	Sch.B.	Sch.B.	Sch.B.	Sch.H.	Sch.H.	Sch.H.	Sch.H.	Dack.	Sch.B.	Sch.H.	Sch.H.	Sch.B.	D.D.	D.D.	Sch.H.	Sen.H.	Sen.H.	Sch.H.	Sch.H.	
Alter in Jahren	3	3	3	3	3	3	3	5	6	5	7	5	2	1	1	3	10	1	1	2	2	3	4	
Geschlecht	♂	♀	♀	♀	♂	♂	♂	♀	♀	♂	♂	♀	♀	♀	♀	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	
Ery's x 10 ⁶	6,95	7,20	8,17	5,27	7,98	6,10	6,97	6,0	6,76	8,31	6,5	7,5	5,6	6,75	9,17	7,17	7,17	8,25	10,0	7,19	7,8	5,6	7,51	
Leuko's x 10 ³	5,85	8,15	7	10,9	9,8	10,2	9,8	9,1	6,75	8,9	1,3	5,5	8,9	5,95	7,8	5,95	5,95	13,5	5,55	15,2	7,2	8,7	9,9	
Hb in g%	17,2	16,4	13,7	16,7	18,4	15,7	16,2	15,7	14,7	18,4	14,9	19,1	17,5	18,2	16,7	18,7	15,7	14,9	18,9	19,7	17,4	12,3	2,0	
F. I.	24,9	20,1	13,9	31,7	23	25,7	21,6	—	—	22,1	23,8	25,5	30,5	26,9	18,2	26	21,7	18,7	10,8	18,2	22,3	23,7	—	
JgdL	5	2	15	1	4	7	6	5	4	3	4	1	—	2	—	2	1	—	2	—	—	1	—	
Stab.	16	25	22	33	64	48	52	21	38	26	34	20	15	9	14	14	53	37	16	44	—	27	18	
Segm.	51	42	38	32	10	16	19	31	32	27	39	34	40	41	51	21	21	22	37	45	—	53	33	
Er's	1	3	4	7	4	11	9	13	1	2	1	8	1	6	8	—	3	14	9	—	—	1	13	
Ly's	27	29	21	27	18	18	14	30	25	42	22	37	44	42	27	63	22	27	22	11	—	18	36	
U. N. in mg% vor Nark.	39	44	32	11	48	37	36	11	49	38	62	20	36	22	41	40	30	62	39	61	60	40	42	39±10
1 Std. n. Nark.	36	26	38	40	68	53	51	62	24	31	36	36	35	22	—	31	42	57	39	21	58	16	36	39±11
3 Std. n. Nark.	42	23	24	19	78	50	43	38	23	31	56	39	36	32	—	40	39	60	52	57	58	29	41	41±11
6 Std. n. Nark.	42	50	19	18	60	52	40	39	37	30	75	25	35	30	—	41	42	55	45	53	37	21	47	41±10
12 Std. n. Nark.	36	46	10	18	62	44	40	32	—	30	58	20	70	—	—	39	40	51	—	—	54	—	33	40±12
2. Tag n. Nark.	—	38	29	21	48	42	42	22	36	30	39	21	76	22	—	62	40	41	—	38	42	22	29	37±10
3. Tag n. Nark.	21	23	41	40	44	32	Sideg.	21	36	39	60	22	84	44	51	50	46	51	51	25	36	27	57	41±11
4. Tag n. Nark.	75	37	43	60	58	38	44	34	23	31	52	32	112	42	30	—	54	120	39	29	60	21	44	49±18
5. Tag n. Nark.	81	42	43	62	56	62	58	31	34	30	36	59	56	42	31	—	42	42	42	23	59	—	62	47±12
6. Tag n. Nark.	58	77	42	46	38	44	44	23	20	—	40	31	82	80	21	—	44	64	76	42	50	—	62	49±15
7. Tag n. Nark.	25	32	31	52	44	40	38	33	44	—	64	18	78	62	29	—	40	25	42	51	—	20	41	41±11
8. Tag n. Nark.	36	40	18	21	38	40	64	62	42	—	81	20	38	52	29	—	95	36	48	58	—	16	32	44±15



Zu Diagramm I:

Graphische Darstellung der U.N.-Werte von 23 mit Combelen - Polamivet sedierten Hunden bis zum 8. Tag.

Die Schwankungen im Blutbild lagen im physiologischen Bereich. Bei 4 Hunden wurde ein vermehrtes Auftreten eosinophiler Granulozyten festgestellt.

Um die Möglichkeit physiologischer Tagesschwankungen zu überprüfen, wurde bei 5 Hunden 2 bis 3 Stunden nach der Fütterung zusätzlich eine tägliche Harnstoff-Stickstoff-Bestimmung durchgeführt (s. Tabelle II). Der Mittelwert lag bei 48 mg % bei einer Standardabweichung von ± 7 ; die absoluten U.N. -Werte zwischen 23 und 69 mg %.

Tabelle II: Gesamtergebnisse von 5 nicht sedierten Schäferhundbastarden 2 bis 3 Stunden nach der Fütterung. Einzeln aufgeführt sind: Alter, Geschlecht, einfaches Blutbild und U.N. -Werte in mg % in den angegebenen Zeitabständen. Die U.N. -Werte am 5. und 12. Tag entstammen aus Blutproben, die vor der Fütterung entnommen wurden.

Für die Berechnung gelten die in Tabelle I aufgeführten Formeln.

Die auffallend niedrigen U.N. -Werte am 5. und 12. Tag sind darauf zurückzuführen, daß die Blutproben sonntags direkt vor oder während der Fütterung entnommen wurden (s. Diagramm II).

Wenn wir aber berücksichtigen, daß der Harnstoff des Reststickstoffes nach Fleischnahrung um 11 mg % (MAIR 1953) ansteigt, sind die gefundenen Werte von 48 ± 7 mg % als durchaus normal anzusehen. Sie stimmen dann auch mit den übrigen Werten überein.

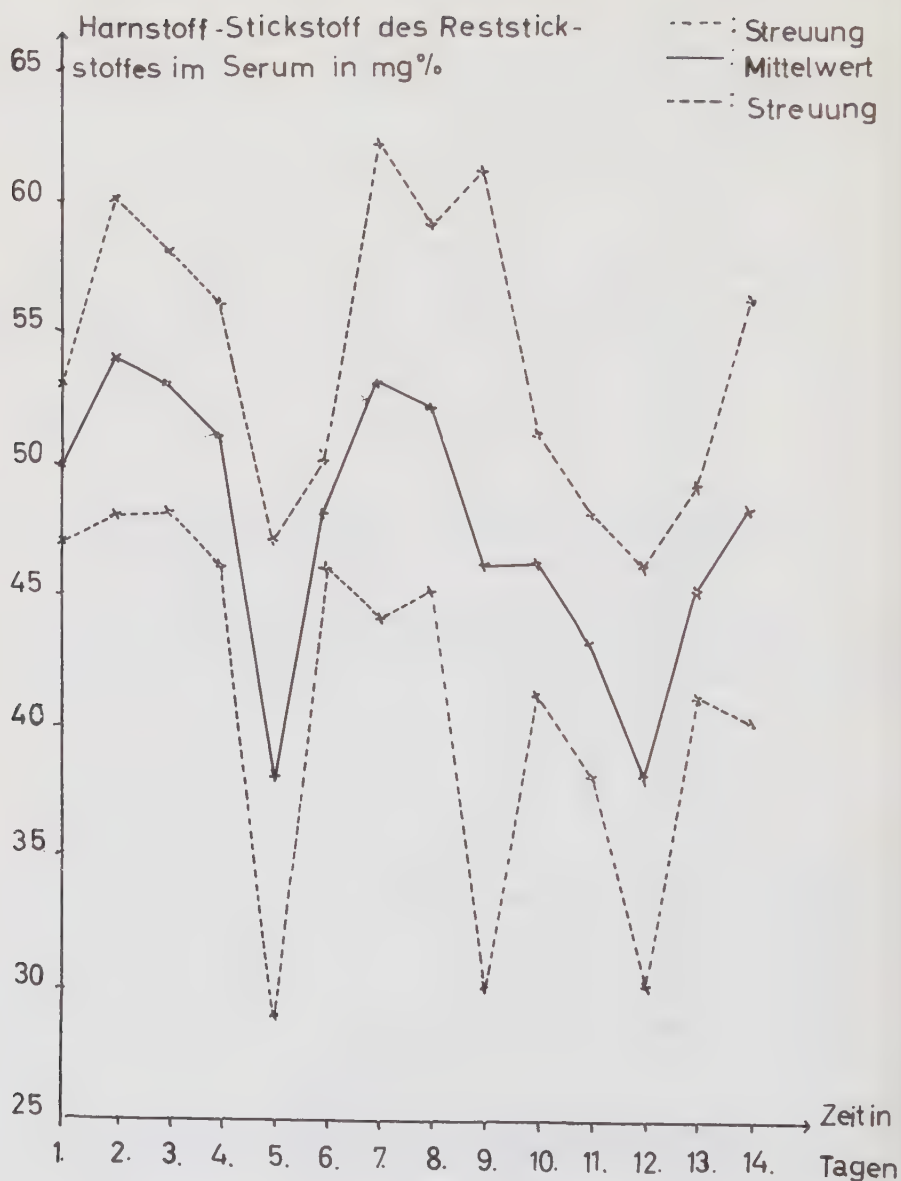
2. Harnmenge

Zur Förderung der Diurese erhielten unsere Hunde während beider Clearances eine Dauertropfinfusion von physiologischer Kochsalzlösung, in der die beiden Clearance-Substanzen Inulin und PAH gelöst waren. Sie wurde eine Stunde vor Beginn angelegt und blieb bei einer Geschwindigkeit von 40 - 50 Tropfen pro Minute während des ganzen Versuches liegen. Die vor und während der NLA beobachteten Schwankungen in der Harnsekretion eines jeden Hundes müssen auf das Infusionsverfahren zurückgeführt werden.

Die Harnmenge pro Minute veränderte sich nicht wesentlich. Sie lag bei allen Hunden mit Ausnahme von Nr. 1, 2 und 14 eng beieinander. Die Harnmenge des Hundes Nr. 14 stieg von 0,26 auf 1,41 ml/min um das 5-fache an (siehe Tabelle III).

Tabelle II

Hund Nr.	64	76	96	98	99	Arithm. Mittelwert mit einf. Streuung in mg %
Geschlecht	♂	♂	♂	♀	♀	
Ery's x 10 ⁶	7,51	7,06	7,54	7,84	6,48	
Leuko's x 10 ³	8,9	6,3	7,85	13,1	10,1	
U. N. am:	1. Tag in mg %	56	51	48	44	50 ⁺ 3
	2. Tag in mg %	60	-	56	42	56 ⁺ 6
	3. Tag in mg %	48	49	58	50	59 ⁺ 5
	4. Tag in mg %	55	47	45	57	49 ⁺ 5
	5. Tag in mg %	46	44	30	33	58 ⁺ 9
	6. Tag in mg %	50	44	49	47	51 ⁺ 2
	7. Tag in mg %	69	34	55	49	59 ⁺ 9
	8. Tag in mg %	65	38	47	56	53 ⁺ 7
	9. Tag in mg %	57	32	23	59	61 ⁺ 15
	10. Tag in mg %	48	39	41	49	52 ⁺ 5
	11. Tag in mg %	55	39	38	40	41 ⁺ 5
	12. Tag in mg %	42	52	27	30	41 ⁺ 8
	13. Tag in mg %	48	41	43	40	53 ⁺ 4
	14. Tag in mg %	42	40	41	53	62 ⁺ 8



Zu Diagramm II:

Graphische Darstellung der U.N.-Werte über 14 Tage von 5 nicht sedierten Schäferhundbastarden 2 - 3 Stunden nach der Fütterung.

Tabelle III

Darstellung der Hammenge jeder einzelnen Clearance-Periode vor und während der NLA bei 14 Hunden

Hund Nr.	Rasse	Ge- schl.	Alter in Jhr	Ober- fl. in m ²	Gewicht in kg	Hammenge in ml der Clearance-Perioden von 20 Min. bei 2 ml/min Dauertropfinfusion									
						vor Narkose					während Narkose				
						Perioden:		Perioden:		Perioden:		Perioden:		Perioden:	
						1.	2.	3.	4.	ml/min	1.	2.	3.	4.	ml/min
1	Sch. H. ¹⁾	♂	8	1,396	44	32	48	48	41	2,11	18	18	14	14	0,80
2	D. D.	♂	1,5	0,983	26	14	18	20	22	0,92	12	8	8	11	0,49
3	Sch. H.	♂	3	1,121	32	7	8	9	11	0,44	6,5	7	6,5	7	0,34
4	Sch. H. ²⁾	♂	1	1,244	37	10	10	11	10	0,51	11	7	8	8	0,43
5	Sch. B.	♂	2,5	1,198	35	7	8	12	9	0,45	7	7	7	7	0,35
6	Schnau- zer-B.	♀	3	0,587	12	4	2	4	3	0,16	3	2	2	3	0,13
7	Sch. H.	♂	5	1,241	37	16	6	9	6	0,46	-	6	10	10	0,43
8	Sch. H.	♀	5	1,032	28	6	6	8	8	0,35	9,5	7,5	6	4	0,34
9	Sch. B.	♀	0,75	0,906	23	6	4	5,5	4	0,24	4	6	4	5	0,24
10	Sch. B.	♂	2,5	1,121	32	5	4	5	4	0,23	5	6	5	5	0,24
11	Sch. H.	♀	1	0,880	22	10	9	7	7	0,41	13	7	7,5	7,5	0,44
12	Sch. B.	♀	2,5	1,081	30	8	7	9	8	0,40	8	8,5	10	9	0,44
13	Sch. B.	♀	2,5	0,866	21,5	12	10	11	15	0,60	15	16	14	9	0,68
14	Sch. B.	♀	2,5	0,825	20	5	5	5,5	5,5	0,26	22	29	30	32	1,41

Mittel-
wert 0,53

Mittel-
wert 0,48

1) Schäferhund

2) Schäferhundbastard

Dagegen wurde bei Hund Nr. 1 in Combelen-Polamivet-Narkose eine Harnabnahme von 2,11 auf 0,8 und bei Hund Nr. 2 von 0,92 auf 0,49 ml pro Minute beobachtet. Dies entspricht einer Harnretention im ersten Fall von 62 % und im zweiten von 47 %. Die mittlere Harnmenge aller Hunde verringerte sich während der NLA von 0,53 auf 0,48 ml/min nur wenig. Bei einer Verbesserung der Filtrationsmenge muß diese Abnahme auf eine verstärkte Rückresorption unter dem Einfluß der NLA zurückgeführt werden (s. Tabelle IV).

Alter, Rasse und Geschlecht hatten auf die Harnausscheidung keinen Einfluß. Abgesehen von Hund Nr. 1 lagen die Harnmengen pro Minute vor und während der Narkose im physiologischen Bereich, der sich von 0,1 bis 2 ml erstreckt.

3. Inulin-Clearance

Die Mittelwerte der Inulin-Clearance schwankten bei den einzelnen Hunden vor der Narkose nicht wesentlich. Eine Ausnahme bildete Hund Nr. 6. Die auf die Körperoberfläche umgerechneten Clearancewerte geben eine bessere Vergleichsmöglichkeit. Die Filtrationsmengen in ml/min/m² von 59,01 bis 102,94 zeigten ohne Neuroleptanalgesie keine abnormen Schwankungen. Der hieraus errechnete Mittelwert für nicht narkotisierte Hunde betrug in unseren Versuchen $82,38 \pm 12,8$ ml/min/m². Die Clearancemittelwerte für Inulin nach 1 - 2,5 Stunden NLA weichen nur wenig vom Normalwert ab. Sie waren im Vergleich zu der Filtrationsmenge vor der NLA mit 60,28 bis 107,88 ml/min/m² nur wenig erhöht und zeigten außerdem Schwankungen nach oben und unten. Der Mittelwert der Inulin-Clearance in Narkose stieg mit $88,38 \pm 10,4$ ml/min/m² etwas an. An Hand der niedrigen Inulin-Clearancewerte und des Harnbildes konnte bei Hund Nr. 6 eine leichte akute Glomerulo-Nephritis festgestellt werden. Dadurch kommt er für die Berechnung des Mittelwertes vor und während der NLA nicht in Betracht (s. Tabelle IV).

Bei 9 Hunden wurde nach NLA eine vermehrte Filtrationsmenge gefunden. Nur 5 Tiere zeigten eine geringe Verminderung. Die Inulin-Clearance nahm durchschnittlich um 9,8 % zu. Sie war bei den Hunden Nr. 9, 10, 11 und 12 mit 21,43, 17,58, 18,12 und 21,03 ml/min/m² am deutlichsten. Die prozentuale Zunahme lag hier zwischen 21,3 und 33,4. Auch wenn man für die methodische Fehlerbreite und für die physiologischen Schwankungen der Nierenfunktion jeweils 10 % annimmt, ist trotzdem bei diesen Hunden gegenüber den nicht narkotischen Werten eine deutliche Zunahme festzustellen. Außerdem wurde bei diesen Tieren keine Veränderung der Harnmenge beobachtet, so daß die vermehrte Filtration noch deutlicher wird.

Tabelle IV

Mittelwerte für Inulin-Clearance von 14 Hunden vor und während der NLA. Die Werte von Hund Nr. 6 wurden für die Berechnung des Mittelwertes nicht herangezogen.

Hund Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Ge- schl.	Gewicht in kg	Ober- fläche in m ²	Cl _m Inulin vor		Cl _m Inulin währ.		Veränderungen durch	
						absolute	korrig. Cl/m ²	Nark. in ml/min	absolute	korrig. Cl/m ²	Narkose in ml/min/m ² in %
1	Sch. H.	8	♂	44	1,396	108,78	77,93	125,19	89,68	+ 11,75	+ 15,1
2	D. D.	1,5	♂	26	0,9828	100,90	102,66	99,46	101,20	- 1,46	- 1,4
3	Sch. H.	3	♂	32	1,121	93,82	83,69	88,41	78,87	- 4,82	- 5,8
4	Sch. H.	1	♂	37	1,244	128,06	102,94	132,03	107,72	+ 4,78	+ 4,6
5	Sch. B.	2,5	♂	35	1,198	73,28	61,19	72,22	60,28	- 0,91	- 1,5
6	Schnauzer										
7	Sch. H.	3	♀	12	0,5871	29,33	49,96	31,92	54,38	+ 4,42	+ 8,8
8	Sch. H.	5	♂	37	1,241	108,92	87,76	101,28	81,61	- 6,15	- 7,1
9	Sch. B.	3/5	♀	28	1,032	94,50	91,57	86,42	83,74	- 7,83	- 8,6
10	Sch. B.	2,5	♂	23	0,9057	59,03	65,18	78,54	86,61	+ 21,43	+ 32,8
11	Sch. B.	2,5	♂	32	1,121	66,09	59,01	85,78	76,59	+ 17,58	+ 29,8
12	Sch. B.	1	♀	22	0,8792	78,90	89,76	94,83	107,88	+ 18,12	+ 21,3
13	Sch. B.	2,5	♀	30	1,081	68,00	62,90	90,79	83,93	+ 21,03	+ 33,4
14	Sch. B.	2,5	♀	21,5	0,866	74,34	85,84	78,58	90,74	+ 4,90	+ 5,7
	Sch. B.	2,5	♀	20	0,825	82,15	99,58	82,53	100,04	+ 0,46	+ 0,5
						Mittelw.		Mittelw.		Mittl. Ver- änderung	
						Cl _m vor Nark.	82,38	Cl _m währ. Nark.	88,38	dch. NLA	+ 9,87
						Streuung + 12,8		Streuung + 10,4		b. 14 Hunden	

Eine Signifikanz wurde wegen der geringen Anzahl der Versuchstiere nicht berechnet.

Bei den Hunden Nr. 2 und 4 wurden im Blutserum für Inulin Leerwerte gemessen, worauf die relativ höheren Clearancewerte zurückzuführen sind.

Obwohl es sich bei den Versuchstieren um verschieden schwere Hunde handelte, blieb auf Grund der Berechnung die Infusionskonzentration so bemessen, daß die Plasmakonzentration während des ganzen Versuches bei allen Tieren annähernd unverändert war. So wurde in keinem Fall eine doppelte Konzentration kolorimetrisch nachgewiesen.

4. PAH-Clearance

Ähnlich wie bei der Inulin- konnten auch bei der PAH-Clearance keine größeren Veränderungen der Mittelwerte vor und während der NLA gemessen werden. Dies traf nicht zu bei den Ergebnissen der Versuche mit den Hunden 9 und 11. Hier zeigte sich eine PAH-Steigerung von 144,03 bzw. 112,43 ml/min/m² und damit ein relativ größerer Plasmafluß während der Narkose (s. Tabelle V). Auch der Clearancewert des Hundes Nr. 10 liegt mit 46,48 ml/min/m², das sind 20,7 %, etwas über der physiologischen Schwankungsbreite und der methodischen Fehlergrenze, die zusammen 20 % ausmachen. Die prozentuale Zunahme der Clearancewerte bei den Tieren Nr. 2 mit 15,3, Nr. 4 mit 18,5 und Nr. 12 mit 15,0 hat keine große Bedeutung. Dasselbe gilt für die Ergebnisse bei den Hunden Nr. 3 und Nr. 14, die mit 15,8 % und 14,2 % unter dem jeweiligen Leerwert liegen.

Die Befunde bei den Hunden Nr. 9 - 12 stimmen mit denjenigen der Inulin-Clearance überein. Unter Combelen-Polamivet-Einfluß konnte eine gesamte Zunahme der PAH-Clearance von 8,1 % errechnet werden. Zwischen den einzelnen PAH-Clearancewerten der 14 zur Untersuchung stehenden Hunde konnten sowohl vor, als auch während der NLA keine großen Unterschiede gefunden werden. Auf Grund des von HOUCK (1948) gefundenen Mittelwertes für PAH von 266 ± 66 ml/min/m² müssen die niedrigen Clearancewerte von 124,78 bzw. 125,61 ml/min/m² des Hundes Nr. 7 als pathologisch angesehen werden und kommen daher für die Berechnung des Mittelwertes nicht in Betracht.

Beim stehenden, wachen Hund wurde als normaler, korrigierter Mittelwert $317,05 \pm 40,8$ ml/min/m² ermittelt. Nach NLA betrug dieser Mittelwert $338,60 \pm 42,6$ ml/min/m². Hier ist die geringe Streuung beider Clearance-

Mittelwerte für PAH-Clearance von 14 Hunden vor und während der NLA. Die Werte von Hund Nr. 7 wurden für die Berechnung des Mittelwertes nicht herangezogen.

Hund Nr.	Rasse	Alter in Jahren	Geschl.	Gewicht in kg	Oberfläche in m ²	Cl _m PAH vor NLA in ml/min		Cl _m PAH während NLA in ml/min		Veränderungen durch NLA	
						absolute	korr. Cl.	absolute	korr. Cl.	in ml/min/m ²	in %
1	Sch. H.	8	♂	44	1,396	585,55	419,41	555,80	398,14	- 21,27	- 5,1
2	D. D.	1,5	♂	26	0,9828	300,75	306,01	346,64	352,71	+ 46,70	+ 15,3
3	Sch. H.	3	♂	32	1,121	345,31	308,04	297,62	265,41	- 43,43	- 15,8
4	Sch. H.	1	♂	37	1,244	355,20	285,53	423,26	340,24	+ 54,71	+ 18,5
5	Sch. B.	2,5	♂	35	1,198	425,85	355,47	380,00	317,20	- 38,27	- 10,8
6	Schnauzer-B.	3	♀	12	0,5871	184,23	313,80	188,22	320,59	+ 6,79	+ 2,2
7	Sch. H.	5	♂	37	1,241	154,85	124,78	155,88	125,61	+ 0,83	+ 0,7
8	Sch. H.	5	♀	28	1,032	375,53	366,86	391,35	378,20	+ 11,84	+ 3,1
9	Sch. B.	3/4	♂	23	0,9057	241,60	266,75	372,04	410,78	+144,03	+ 59,9
10	Sch. B.	2,5	♂	32	1,121	251,50	224,35	303,60	270,83	+ 46,48	+ 20,7
11	Sch. H.	1	♀	22	0,8792	279,18	317,54	378,03	429,97	+112,43	+ 35,4
12	Sch. B.	2,5	♂	30	1,081	264,31	244,50	304,06	281,28	+ 36,78	+ 15,0
13	Sch. B.	2,5	♀	21,5	0,866	312,15	360,45	296,29	342,03	- 18,42	- 5,1
14	Sch. B.	2,5	♀	20	0,825	282,95	342,97	242,81	294,32	- 48,65	- 14,2
						Mittelw.		Mittelw.		Mittel.	
						Cl _m PAH vor Narkose:	317,05	Cl _m PAH während Narkose:	338,60	Verändg. dch. NLA bei 14 Hunden:	+ 8,1 %
						Streuung $\pm$ 40,8		Streuung $\pm$ 42,6			

werte auffallend. Die korrigierten PAH-Werte der 13 Tiere lagen vor und während der Narkose zwischen 419,41 und 229,35 ml/min/m² bzw. 398,14 und 265,41 ml/min/m² und differierten damit nur wenig.

Wie in der Nierenfunktionsprüfung mit Inulin nahmen auch hier nur bei 5 Hunden die Werte für den renalen Plasmastrom geringgradig ab. Die Exstinktionswerte zwischen 0,055 und 0,250 ergaben, nach dem LAMBERT-BEER'schen Gesetz umgerechnet, Plasmawerte zwischen 0,031 und 0,14 mg % PAH.

Der hohe Prozentsatz junger Tiere am Untersuchungsmaterial ließ keinen Vergleich zwischen Alter und Inulin- bzw. PAH-Clearance zu. Dasselbe gilt auch für einen möglichen Einfluß bezüglich der Rasse.

Die von SMITH (1955) gefundenen niedrigen PAH-Clearancewerte bei großen Tieren konnten wir bestätigen. Versuche mit Inulin brachten das gleiche Ergebnis (s. Tabelle VI).

Hunde mit einem Gewicht von 30 kg und mehr zeigten mit 76,49 für Inulin und 306,20 ml/min/m² für PAH wesentlich kleinere Werte als Hunde mit einem Gewicht unter 30 kg. Hier betrugen die Mengen 89,10 bzw. 324,91 ml/min/m². Diese Tatsache änderte sich auch während der Neuroleptanalgesie nicht. Es ergeben sich Werte von 82,67 und 95,03 ml/min/m² für Inulin und 312,20 und 361,20 ml/min/m² für PAH. Während ein Gewichtseinfluß in Narkose auf die Clearance bei Inulin nicht beobachtet werden konnte, zeigten schwere Hunde jedoch eine deutlich geringere Empfindlichkeit für PAH. Hier stieg der Clearance-Gesamtwert um nur 3,3 % gegenüber 12,9 % bei leichten Hunden.

Die von vielen Autoren beschriebenen geschlechtsgebundenen Unterschiede konnten wir für beide Clearance-Substanzen nicht bestätigen. Während der NLA fanden wir bei Hündinnen anstatt niedrigerer Werte etwas höhere Zahlen. Die Veränderungen unter Einfluß von Combelen und Polamivet waren mit 5,5 % für Inulin und 4,3 % für PAH bedeutend kleiner als die Prozentzahlen von 11,1 und 10,3 bei männlichen Tieren (s. Tabelle VII)

In allen Gruppen bemerkten wir zwar einen Anstieg der Clearancewerte während der NLA, der aber in keinem Fall über die zulässige Schwankungsbreite von 20 % hinausging.

5. Filtrationsfraktion (FF)

Zur weiteren Beurteilung der Nierenfunktion wurde die Filtrationsfraktion vor und während der NLA herangezogen. Die Errechnung des filtrierte Plasmaan-

teils erfolgt aus dem Quotienten $GFR (= \text{Inulin-Clearance}) : ERPF (= \text{PAH-Clearance})$. Der FF-Wert beim Hund liegt mit $0,22 - 0,35$ durchwegs höher (CZOK und KREIENBERG, 1952) als beim Menschen, bei dem Werte zwischen $0,15$ und $0,22$ als normal angesehen werden. Unsere FF-Werte bei 12 Hunden im wachen Zustand variierten zwischen $0,171$ und $0,361$ bei einem Durchschnittswert von $0,254 \pm 0,4$ (s. Tabelle VIII). Sie lagen damit etwas niedriger als im Schrifttum angegeben wird. Dieses Resultat stimmt mit der Behauptung von THURAU (1961) überein, daß beim stehenden Hund die Nieren besser durchblutet werden. Dies bedingt, daß der FF-Quotient bei gleichbleibender Filtration kleiner wird. Die Schwankungsbreite der FF-Werte betrug bei narkotisierten Hunden $0,19 - 0,34$. Der hier errechnete Mittelwert betrug $0,266 \pm 0,4$.

Schon die Clearance-Untersuchungen haben ergeben, daß alle Werte während der NLA geringgradig erhöht sind. Eine Zunahme des Quotienten aus $\frac{GFR}{ERPF}$ ist damit auf eine größere Filtration zurückzuführen. Dies bedeutet, daß die glomeruläre Funktion der Nieren im Sinne einer Filtration gesteigert wurde.

Tabelle VI

Einzelsergebnisse der Inulin- und PAH-Clearances von 14 Hunden in Beziehung zum Körpergewicht.

Die Werte von Hund Nr. 6 und Nr. 7 wurden für die Berechnung des Inulin- bzw. PAH-Mittelwertes nicht berücksichtigt.

Hund Nr.	Gewicht	Korrigierte Cl_m für Inulin in ml/min/m ²		Veränd. d. Cl_m durch NLA in %	Korrigierte Cl_m für PAH in ml/min/m ²		Veränd. d. Cl_m durch NLA in %
		vor NLA	während NLA		vor NLA	während NLA	
1	44	77,93	89,68	+ 15,1	419,41	390,14	- 5,1
4	37	102,94	107,72	+ 4,6	385,53	340,24	+ 18,5
7	37	87,76	81,61	- 7,1	124,78	125,61	+ 0,7
5	35	61,19	60,28	- 1,5	355,47	317,20	- 10,8
3	32	83,69	78,87	- 5,8	308,04	265,41	- 15,8
10	32	59,01	76,59	+ 29,8	224,35	270,83	+ 20,7
12	30	62,90	83,93	+ 33,4	244,50	281,28	+ 15,0
-Cl ₇							
Mittel- wert		76,49	82,67	9,8 %	306,20	312,20	+ 3,3 %
8	28	91,57	83,74	- 0,6	366,86	378,20	+ 3,1
2	26	102,66	101,20	- 1,4	306,01	352,71	+ 15,3
9	23	65,18	86,61	+ 32,8	266,75	410,78	+ 53,9
11	22	89,76	107,88	+ 21,3	317,54	429,97	+ 35,4
13	21,5	85,04	90,74	+ 5,7	300,45	342,03	- 5,1
14	20	99,58	100,04	+ 0,5	342,97	294,32	- 14,2
6	12	49,96	54,38	+ 8,8	313,80	320,59	+ 2,2
-Cl ₆							
Mittel- wert		89,10	95,03	+ 8,4 %	324,91	361,20	+ 12,9 %

Einzelergebnisse der Inulin- und PAH-Clearances im Hinblick auf geschlechtsbedingte Unterschiede.

Die Werte von Hund Nr. 6 und Nr. 7 wurden für die Berechnung des Inulin- bzw. PAH-Mittelwertes nicht berücksichtigt.

Hund Nr.	Geschlecht	Korrigierte Cl_{in} für Inulin in ml/min/m ²		Veränd. d. Cl_{in} durch NLA in %	Korrigierte Cl_{in} für PAH in ml/min/m ²		Veränd. d. Cl_{PAH} durch NLA in %
		vor NLA	während NLA		vor NLA	während NLA	
6	♀	49,96	54,38	+ 8,80	313,80	320,59	+ 2,2
8	♀	91,57	88,74	- 8,6	366,86	378,20	+ 3,1
11	♀	89,76	107,88	+ 21,3	317,54	429,97	+ 35,4
13	♀	85,84	90,74	+ 5,7	360,45	342,03	- 5,1
14	♀	99,58	100,04	+ 0,5	342,97	294,32	- 14,2
Mittel- wert	Hunden	- Cl_6 91,69	95,6	+ 5,5 %	340,32	353,02	+ 4,3 %
1	♂	77,93	89,68	+ 15,1	419,41	390,14	- 5,1
2	♂	102,66	101,20	- 1,4	306,01	352,71	+ 15,3
3	♂	83,69	78,87	- 5,8	308,04	265,41	- 15,8
4	♂	102,94	107,72	+ 4,6	285,53	340,24	+ 18,5
5	♂	61,19	60,28	- 1,5	355,47	317,20	- 10,8
7	♂	87,76	81,61	- 7,1	124,78	125,61	+ 0,7
9	♂	65,18	86,61	+ 32,8	266,75	410,78	+ 53,9
10	♂	59,01	76,59	+ 29,8	224,35	270,83	+ 20,7
12	♂	62,90	83,93	+ 33,4	244,50	281,28	+ 15,0
Mittel- wert	Hunden	78,14	85,17	+ 11,1 %	- Cl_7 301,28	329,58	+ 10,3 %

Tabelle VIII

FF-Werte von 12 sedierten Hunden vor und während der NLA

Hund Nr.	Cl _m vor NLA in ml/min/m ²			Cl _m während NLA in ml/min/m ²			
	Cl _{Inulin}	Cl _{PAH}	F. F.	Cl _{Inulin}	Cl _{PAH}	F. F.	
1	77,93	419,41	0,186	89,68	398,14	0,225	
2	102,66	306,01	0,335	101,20	352,71	0,287	
3	83,69	308,04	0,271	78,89	265,41	0,297	
4	102,94	285,53	0,361	107,72	340,24	0,317	
5	61,19	355,47	0,172	60,28	317,20	0,19	
8	91,57	366,86	0,25	83,74	378,20	0,22	
9	65,18	266,75	0,244	86,61	410,78	0,241	
10	59,01	224,35	0,263	76,59	270,83	0,283	
11	89,76	317,54	0,282	107,88	429,97	0,251	
12	62,90	244,50	0,256	83,93	281,28	0,299	
13	85,84	300,45	0,238	90,74	342,03	0,268	
14	99,58	342,97	0,29	100,04	294,32	0,34	
Mittelwert FF mit Streuung:			0,254 + 0,4	Mittelwert FF mit Streuung:			0,266 + 0,4

C) Besprechung der Ergebnisse

1. Harnstoff-Stickstoff

Die von mehreren Autoren bei unterschiedlichen Narkosen gefundenen erhöhten U.N. -Werte während und kurz nach der Narkose, konnten wir für die NLA nicht bestätigen. Dagegen beobachteten wir vom 3. bis 6. postnarkotischen Tag einen deutlichen U.N. -Anstieg um 10 mg %. Unsere mit dem Urometer nach KO-WARSKI bei 23 Hunden gemessenen U.N. -Leerwerte von $39 \pm 10,2$ mg % stimmen mit dem von METHNER (1951) angegebenen Mittelwert von 40 mg % überein. Den von MAIR (1953) erwähnten Anstieg der U.N. -Werte bei Fleischnahrung um 11 mg % konnten wir dadurch bestätigen, daß wir bei 5 Hunden 14 Tage lang die U.N. -Werte bestimmten.

Der Mittelwert von 48 ± 7 mg % ergab sich aus U.N. -Bestimmungen 2 bis 3 Stunden nach der Fütterung. Auch die beiden U.N. -Werte von 38 mg % vom 5. und 12. postnarkotischen Tag unterstreichen die Behauptung von MAIR (1953), da die Blutproben unmittelbar vor der Fütterung entnommen wurden.

Der postnarkotische U.N. -Anstieg von 10 mg % ist unserer Meinung nach extrarenal bedingt. Hierfür können mehrere Faktoren verantwortlich sein. Durch Hungern am Tag der Narkose und Futterverweigerung am 1. postnarkotischen Tag kommt es zu erhöhtem Abbau von körpereigenem Eiweiß. Durch Flüssigkeitsentzug kann sich die U.N. -Konzentration im Serum noch mehr erhöhen. Eine weitere Ursache kann die vermehrte Ammoniakbildung in der Leber (Cyclus von KREBS) unter dem Einfluß der NLA sein. Außerdem wird die Rückresorption von Harnstoff durch morphinähnliche Präparate, wie sie bei der NLA verwendet werden, begünstigt (MEYER-JONES 1954).

Da aber nachgewiesen werden konnte, daß bei der Clearance unter NLA eine vermehrte Filtration auftritt, ist es denkbar, daß der mit der erhöhten Filtration vermehrt ausgeschiedene U.N. durch verstärkte Rückresorption nahezu ausgeglichen wird. Obwohl der U.N. -Anstieg extrarenal bedingt ist, muß doch die NLA bei geschädigter Nierenfunktion als eine zusätzliche Belastung angesehen werden, da ihre Wirkstoffe den Körper über die Nieren verlassen.

2. Harnmenge

Unter gleichbleibenden Bedingungen der Clearance und konstant gehaltener Dauertropfinfusion sahen wir bei ausreichender NLA keine größeren Schwankungen in der Harnmenge. Bei 11 Hunden lagen die Werte für die Harnmenge vor und während der NLA sehr eng beieinander. Anzunehmen ist, daß bei den Hunden Nr. 1 und 2 durch die Neuroleptanalgesie das Gleichgewicht zwischen Filtration und Rückresorption zugunsten der letzteren durchbrochen wurde. Obwohl noch innerhalb der Fehlergrenzen, war die Tubulussekretion des Hundes Nr. 14 bei unbeeinflusster Inulin-Clearance beeinträchtigt. Es ist denkbar, daß eine leichte tubuläre Nierenschädigung die Wasser-Rückresorption hemmte. Die Mittelwerte für die Harnmenge in ml/min waren vor der NLA mit 0,53 etwas höher als während der NLA mit 0,48.

Bei Hunden mit normaler Nierenfunktion hat somit die Neuroleptanalgesie mit Combelen-Polamivet keinen wesentlichen Einfluß auf die Harnwege. Daraus muß geschlossen werden, daß eine verstärkte glomeruläre Filtration eine Zunahme der tubulären Rückresorption zur Folge hat (s. Tabelle IV).

3. Harnsammlung

Zur Verkleinerung des Totraumes zwischen Nieren und Orificium urethrale externum haben wir bei 5 Hündinnen Harnleiterfisteln, modifiziert nach MARKOWITZ (1954), angelegt. Die Operationswunden heilten per primam ab. An der Stelle der Ostia ureterica bildeten sich schon nach wenigen Tagen Papillen, aus denen sich tropfenweise Harn entleerte. Zur Verhütung eines Urinekzems an Unterbauch und Schenkelinnenfläche wurde die Haut mit Lebertransalbe abgedeckt. Nach etwa 4 Monaten lagen beide Ureteröffnungen reizlos in der Linea alba. Eine Harnleiter-Hautfistel kommt außer zu experimentellen Zwecken, wie sie oben beschrieben wurden, auch dann in Betracht, wenn die Blase aus anderen Gründen entfernt werden muß.

Dieses Operationsverfahren steht damit neben der Uretero-Sigmoidostomie bei inoperablen Blasen- und Prostata-Erkrankungen zur Diskussion. Für Hunde, die in der Wohnung gehalten werden, empfiehlt es sich, ein durch die waagrechte Haltung einfach anzubringendes Harnsammelgefäß zu konstruieren. Für Wachhunde ist eine Dauerfistel zweifellos am besten geeignet.

Anhand röntgenologischer Untersuchungen konnten wir bei Rüden durch Blasen-katheterisierung, Injektion von 10 ml Kochsalzlösung und Insufflation von 50 ml

Luft eine vollständige Blasenentleerung erzielen. Somit gelang es uns auch in diesen Fällen, die Harnmenge pro Minute genau zu bestimmen.

4. Clearance

Die Untersuchung der einzelnen Nierenfunktionen während der NLA ergab eine geringgradige Erhöhung der glomerulären Filtration und eine fast unbeeinflusste Nierensekretion.

Die Filtration stieg um 9,8 %, die PAH-Clearance um 8,1 % an. In der PAH-Clearance können wir eine glomeruläre Filtration und eine tubuläre Sekretion unterscheiden. Die Erhöhung dieser Clearance ist somit hauptsächlich auf eine verstärkte Filtration zurückzuführen.

Diese Tatsache wird noch durch die Errechnung der Filtrationsfraktion unterstützt. Der FF-Wert stieg von $0,255 \pm 0,4$ vor, auf $0,266 \pm 0,4$ während der NLA an. Die Größe der Filtrationsfraktion stimmt mit den von CZOK und KREIENBERG (1952) angegebenen physiologischen Schwankungen von 0,22 - 0,35 annähernd überein.

Aus der Vielzahl der Untersuchungen über den Einfluß der Narkotika auf die Nierentätigkeit kann geschlossen werden, daß meistens die Nierendurchblutung in Narkose herabgesetzt wird, die glomeruläre Filtration im großen und ganzen jedoch unbeeinträchtigt bleibt.

Unsere Ergebnisse bei Hunden in Neuroleptanalgesie stehen in Gegensatz dazu. Die Filtrationsmenge stieg in unseren Versuchen von 82,38 auf 88,38 ml/min/m², das bedeutet eine Steigerung von 9,8 %. Unser Durchschnittswert für die Inulin-Clearance bei stehenden, nicht narkotisierten Hunden von 82,38 ml/min/m² weicht kaum von dem Wert ab (84 ml/min/m²), den HOUCK (1948) gefunden hat. Die Schwankungen für die Inulinwerte bei den einzelnen Hunden waren nicht bedeutend. Auch die PAH-Clearance besserte sich von 317,05 auf 338,60 ml/min/m². Die Zunahme um 8,1 % ist hauptsächlich auf eine vermehrte glomeruläre Funktion zurückzuführen.

Der Plasmafluß bzw. die Nierendurchblutung war in unserem Versuch also wenig beeinträchtigt. Im Gegensatz zum Inulin ist der PAH-Mittelwert beim stehenden, nicht narkotisierten Hund mit $317,05 \pm 40,8$ ml/min/m² wesentlich höher als der, den HOUCK (1948) angibt (266 ± 66 ml/min/m²). Nach den Untersuchungen von THURAU (1961) muß angenommen werden, daß unsere PAH-Werte dem wirklichen Plasmafluß der Nieren am nächsten kommen. Auch die

von ROSSOW (1960) mit $248 \pm 20 \text{ ml/min/m}^2$ angegebenen PAH-Werte einer Totalclearance liegen deutlich unter den unsrigen.

Die von SMITH (1955) beschriebenen kleineren PAH-Werte bei größeren Hunden konnten wir sowohl für Inulin als auch für PAH bestätigen. Hunde mit einem Gewicht von 30 kg und mehr brachten mit 76,49 für Inulin und 306,20 ml/min/m^2 für PAH kleinere Werte als Hunde mit einem Gewicht unter 30 kg. Deren Clearancewerte betrugen 89,10 bzw. 324,91 ml/min/m^2 . Dies konnte auch während der Neuroleptanalgesie beobachtet werden. Wenn man bedenkt, daß das Durchschnittsgewicht unserer Hunde wesentlich höher war als bei den Untersuchungen von HOUCK (1948), und THURAU (1961) Schwankungen in der Nierendurchblutung bei veränderter Körperhaltung von 10 - 20 % feststellte, kommen unsere Werte der wirklichen Größe sehr nahe.

Eine mögliche Erklärung für den Anstieg der glomerulären Filtration bei fast unbeeinflusster Nierenplasmadurchströmung fanden wir aus den Feststellungen von FOUAD (1963) und EL SABBAN (1964). Ersterer beobachtete bei Hunden, die unter Einfluß von Combelen-Polamivet standen, eine Senkung der Erythrozytenzahl um 2 Mill., eine Hb-Senkung um 20 %, eine Verminderung der Leukozytenzahl um etwa 10 % und einen Abfall des Hämatokritwertes von 11 %. Diese Veränderungen bestanden nur vorübergehend. Schon am nächsten Tag waren die Werte auf Normalhöhe angestiegen. EL SABBAN (1964) erzielte bei Pferden dieselben Ergebnisse. Die Rückkehr zu den Normalwerten erfolgte jedoch erst nach 3 Tagen. In mehreren Fällen wurde die Zeit erheblich überschritten.

FOUAD (1963) stellte die Hypothese auf, daß durch die Neuroleptanalgesie mit Combelen-Polamivet eine Verschiebung der Flüssigkeit vom extravasalen Raum in die Gefäße stattfindet. Unter dem sympathikolytischen Einfluß der NLA entsteht außerdem eine periphere Vasodilatation. In Verhältnis dazu nehmen die korpuskulären Elemente des Blutes und die Plasma-Proteine ab. Diese Plasma-Verdünnung hat eine Senkung des colloid-osmotischen Druckes zur Folge. Durch die Plasmaverschiebung wird der arterielle Blutdruck wenig verändert.

Der effektive Filtrationsdruck ist abhängig einmal vom arteriellen Blutdruck und zum anderen vom colloid-osmotischen Druck des Blutplasmas bzw. vom Druck in der BOWMAN'schen Kapsel (Filtrationsdruck = art. Blutdruck - colloid-osmotischen Druck und Kapseldruck). Der Druck in der BOWMAN'schen Kapsel, der keinen Schwankungen unterliegt, beträgt etwa 5 mm Hg.

Bei fast gleichbleibendem Blutdruck und gesenktem colloid-osmotischen Druck erhöht sich der effektive Filtrationsdruck und damit die Filtration in den Glomeruli.

Durch die erhöhte Adiuretin-Ausschüttung unter Einfluß von Morphinpräparaten in der NLA, wird wieder vermehrt Wasser rückresorbiert und damit die Harnmenge aufrechterhalten.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Literatur über Nierenbeeinflussung durch Narkotika wurde besprochen.
2. Untersuchungsmethoden der Nierenfunktion wurden beschrieben.
3. An Hunden wurde experimentell die Beeinflussung der Nierenfunktion durch Combelen-Polamivet-Neuroleptanalgesie untersucht.
4. Um ein Gesamtbild der Nierentätigkeit zu erhalten, wurde an 23 Hunden während und nach der Combelen-Polamivet-Betäubung der Harnstoff des Reststickstoffes nach der Methode von KOWARSKI bestimmt.
Bis zu 12 Stunden nach Narkosebeginn wurden keine erheblichen Schwankungen gegenüber dem Leerwert $39 \pm 10,2 \text{ mg \%}$ festgestellt. Nach einer Senkung am 2. Tag auf durchschnittlich $37 \text{ mg \%}$ stieg der U.N. -Gehalt am 4. bis 6. Tag auf $49 \text{ mg \%}$ an. Danach trat in den meisten Fällen eine Normalisierung ein.
Der post-narkotische U.N. -Anstieg scheint extrarenal bedingt zu sein.
5. Bei 14 klinisch gesunden Hunden wurde das direkte oder renale Clearance-Verfahren mit Inulin und PAH vor und während der Combelen-Polamivet-Narkose durchgeführt.
Zur vollständigen Harngewinnung wurden bei Hündinnen Ureterfisteln, bei Rüden Dauerkatheter angelegt.
6. Die Filtrationsmenge stieg um $9,8 \%$ von $82,38$ auf $88,38 \text{ ml/min/m}^2$ an. Bei stehenden, nicht narkotisierten Hunden betrug der Inulin-Clearancewert $82,38 \text{ ml/min/m}^2$.
7. Die PAH-Clearance als Kriterium für Filtration und Sekretion besserte sich um $8,1 \%$ von $317,05$ auf $338,60 \text{ ml/min/m}^2$. Der PAH-Mittelwert beim stehenden, nicht narkotisierten Hund betrug $317,05 \pm 40,8 \text{ ml/min/m}^2$. Die Zunahme der PAH-Clearance ist hauptsächlich auf eine vermehrte glomeruläre Filtration zurückzuführen, während die tubuläre Nierensekretion fast unbeeinflusst bleibt.
8. Der Anstieg des FF-Wertes, das Verhältnis von $\frac{\text{GFR}}{\text{ERPF}}$, von $0,255$ auf $0,266$ ist auf die verstärkte Filtration zurückzuführen.

9. Die Harnmenge verringerte sich von 0,53 auf 0,48 ml/min. Dies beruht bei verstärkter Filtration auf einer Zunahme der Rückresorption.
10. Die prozentuale Zunahme der Clearancewerte von Inulin und PAH war bei Rüden doppelt so groß wie bei Hündinnen. Ein Einfluß von Gewicht und Alter konnte nicht festgestellt werden.
11. An eine erhöhte Filtration durch Senkung des colloid-osmotischen Druckes infolge Verschiebung der Körperflüssigkeit vom extravasalen Raum in das Gefäßsystem ist zu denken. Die Zunahme der Rückresorption dürfte auf einen erhöhten ADH-Blutspiegel zurückzuführen sein.
12. Die unter NLA mit Combelen-Polamivet bei gesunden Hunden beobachteten Veränderungen in der Nierenfunktion bewegten sich innerhalb der physiologischen Schwankungsbreiten.

LITERATURVERZEICHNIS.

1. Albrecht, K. (1963).: Hämodynamik der Niere bei extrakorporaler Zirkulation in Normothermie und Hypothermie um 10°C.
Med. Habil. Schrift, Köln.

2. Assali, N., J. Rosenkranz. (1951).: Studies on autonomic blockade; V. The inhibition of water diuresis by high spinal anesthesia in the pregnant woman.
Surg. Gyn. Obstetr. 93, 468.

3. Bärswyl, K. (1963).: Kreatininclearance, Phenolrottest und Harnstoffbestimmung beim Hund, verglichen mit dem histologischen Nierenbefund.
Schweiz. Arch. Tierhk. 105, 128.

4. Bálint, P., A. Fekete. (1960).: Das Verhalten des Minutenvolumens und der Nierendurchblutung bei stagnierender Hypoxie.
Pflügers Arch. Physiol. 270, 575.

5. Beck, H., H. Vestner. (1957).: Der Einfluß der Prämedikation auf die postnarkotische Urinausscheidung.
Anaesthesist. 6, 262.

6. Becker, F. (1955).: Gesteuerte Blutdrucksenkung durch Arfonad und Nierenfunktion. Bericht 1. Weltkongreß für Anaesthesiologie, Scheveningen 1955.
Anaesthesist. 4, 207.

7. Beresow, E. L. (1928).: Die postoperative Acidose.
Arch. Klin. Chir. 149, 571.

8. Boeminghaus, H.(1960).: Urologie, Operative Therapie, Klinik und Indikation.
Bd. 1, III. Auflage.
Werk-Verlag Dr. E. Banaschewski.
9. Burns, T. H. S. , W. W. Mushin, G. S. W. Organe, J. D. Robert-son.(1957).: Clinical investigations of fluothane.
Brit. Med. J. II, 483.
10. Carstensen, G.(1955).: Nierenschädigung und Narkose.
Bericht 1. Weltkongreß für Anaesthesiologie, Scheveningen 1955.
Anaesthesist. 4, 207.
11. Castro, J. de.(1961).: Neuroleptanalgesie et équilibre cardio-vasculaire. Colloque internationale sur la neuroleptanalgesie. Ostende.
12. Castro, J. de, P. Mundeleeer.(1959).: Anesthésie sans barbituriques; la neuroleptanalgesie.
Anesth. and Analg. 16, 1022.
13. Castro, J. de, P. Mundeleeer.(1962).: Dehydrobenzperidol und Phentanyl.
1. Europ. Kongreß für Anaesthesiologie: Symposium über Neuroleptanalgesie, 5-9-1962, Wien.
14. Chasis, H. , W. Goldring.(1944).: Hypertension and hypertensive disease. The Commonwealth Fund, New York.
15. Corssen, G. , E. F. Domino, R. B. Sweet.(1964).: Neuroleptanalgesia and Anesthesia.
Curr. Res. Anesth. , 43, 6.
16. Czok, G. , W. Kreienberg.(1952).: Die Clearance-Werte in Narkose.
Zschr. exper. Med. , 119, 535.
17. Davies, D. F. , N. W. Shock.(1950).: Age changes in glomerular filtration rate, effektive renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males.
J. Clin. Invest. , 29, 496.

18. Dietel, F. G. (1931).: Vergleichende Untersuchungen über Beeinflußung des Blutchemismus (Kreatinin, Harnsäure, Rest-Stickstoff und Cholesterin) durch Operationen in Narkose und Lokalanästhesie. Arch. Klin. Chir., 163, 452.
19. Dragstedt, C., R. Dragstedt, (1928).: A method for studying the secretion of urine in experimental animals. J. Laborat. Clin. Med., 13, 688.
20. El Sabban, M. A. F. (1964).: Hämatologische Untersuchungen an Pferden nach der Applikation von Combelen, Polamivet, My 301 und Thiogenal. Vet. Med. Diss. Hannover.
21. Fouad, K. (1963).: Die Einwirkung von Combelen und Polamivet auf das Blutbild des Hundes. Tierärztl. Wschr., 8, 148.
22. Frey, E. (1907).: Die Hinderung der Wasserdurese durch die Narkose. Pflügers Arch. Physiol., 120, 66.
23. Friesenwinkel, H. (1962).: Neuro- und Psychopharmako, Anaesthesist, 11, 7.
24. Fritsch, R. (1964).: Neuroplegika bei den Haustieren. Vet. Med. Nachrichten, 2, 59.
25. Glauser, K., E. Selkurt (1952).: Effect of barbiturates on renal function in the dog. Amer. J. Physiol., 168, 469.
26. Gömöri, P., L. Takács. (1956).: Zitiert nach Bálint und Fekete. Zschr. ärztl. Fortbild., 50, 286.
27. Grauberg, P., A. Wählin. (1962).: The action of succinylcholine on renal function. Acta anaesth. Scand., 6, 201.

28. Gross, E., V. Thompson.
(1940).: The excretion of a combined form of morphine in tolerant and non-tolerant dogs.
J. Pharmacol. Exper. Therap., 68, 413.
29. Gürtner, Th., Kreuzberg, G.,
A. Doenicke.(1963).: Comparative studies on cholinesterase activity in serum and liver cells.
Acta anaesth. Scand., 7, 69.
30. Haberland, H.(1926).: Die operative Technik des Tierexperimentes.
Alderhalden Handbuch, Berlin.
31. Habif, D. V., E. M. Papper,
H. F. Fitzpatrick, P. Low-
rance, C. Mac Smythe, S. E.
Bradley.(1951).: The renal and hepatic flow, glomerular filtration rate and urinary output of electrolytes during cyclopropane, ether and thiopental anesthesia, operation and the immediate postoperative period.
Surgery, St. Louis, 30, 241.
32. Harnack, E., J. G. Hopkin,
J. Remertz.(1923).: Zitiert nach A. Heffter.
Handbuch der tierexperimentellen Pharmakologie.
Bd. I. Springer Verlag, Berlin.
33. Henschel, W. F.(1964).: Erfahrungen mit der Neuroleptanalgesie.
Zum II. Bremer Neuroleptanalgesie-Symposium.
Bremer Ärztebl. 5.
34. Houck, C.(1948).: Statistical analysis of filtration rate and effektive renal plasma flow related to weight and surface area in dogs.
Amer. J. Physiol., 153, 169.
35. Killian, H., H. Weese.
(1954).: Die Narkose, ein Lehr- und Handbuch.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

36. Klar, E.(1956).: Beeinflußung des Reststickstoffgehaltes im Serum und der Wasserstoffionenkonzentration des Harns durch die Narkose bei Großtieren.
Vet. Med, Diss, München.
37. Knoefel, P.(1955).: Die Nierendurchblutung in Narkose. Bericht 1, Weltkongreß für Anaesthesiologie, Scheveningen, 1955.
Anaesthesist, 4, 203.
38. Krekel, H.(1963).: Über den Wert der Inulin-, exogenen Kreatinin- und endogenen Kreatinin-Clearance zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates beim Hund.
Vet. Med, Diss, Giessen.
39. Mair, L.(1953).: Harnstoffbestimmungen im Blutserum und im Harn bei gesunden und kranken Tieren.
Vet. Med, Diss, München
40. Markowitz, J.(1954).: Experimental surgery.
3. Edition, The Williams and Wilkins Company, Baltimore.
41. Mayerson, H. S.(1942).: The influence of posture on blood flow in the dog.
Amer. J. Physiol., 136, 381.
42. Methner, U.(1951).: Über Blutharnstoffbestimmungen bei Tieren mit dem Urometer nach KOWARSKI.
Vet. Med, Diss, München.
43. Meyer-Jones, L.(1954).: Veterinary pharmacologie and therapeutics.
The Iowa State Coll. Press, Iowa.

44. Möller, E., J. F. Mac Intosh,
D. D. van Slyke. (1929).: Studies of urea excretion II.
Relationship between urine volume and
the rate of urea excretion by normal
adults.
J. Clin. Invest., 6, 427.
45. Moeller, J. (1959).: Die Bestimmung des Glomerulusfiltrates
mit Kreatinin und Inulin in der Klinik.
Klin. Wschr., 37, 753.
46. Müller, L., E. Lettow. Beitrag zur Chlorpromazin-Anwendung
beim Hunde. II Teil: Chlorpromazin
beim lebergeschädigten Hunde.
Zbtl. vet. Med., 6, 340.
47. Nilsson, E. (1962).: Neurolept. Analgesie in geriatrischer
Chirurgie. Bericht 1. Europäischer
Kongreß für Anästhesiologie, Wien,
73-1-4.
48. Nilsson, E., P. Janssen.
(1961).: Neurolept-analgesia, an alternative to
general anaesthesia.
Acta anaesth. Scand., 5, 73.
49. Rein, H. (1956).: Physiologie des Menschen.
12. Aufl. Springer-Verlag,
Berlin, Göttingen, Heidelberg.
50. Reubi, F. (1960).: Nierenkrankheiten.
Medizinischer Verlag Hans Huber,
Bern und Stuttgart.
51. Roe, J., N. Goldstein,
J. Epstein. (1949).: A photometric method for the deter-
mination of inulin in plasma and urine.
J. biol. chem., 178, 839.
52. Rossow, N. (1960).: Zur Prüfung der Nierenfunktion mittels
renal und totaler Clearanceverfahren
unter besonderer Berücksichtigung der
Totalclearance mit PAH beim Hund,
Arch. Exp. Vet. Med., 14, 84.

53. Rotter, W., H. Lapp,
H. Zimmermann.(1962).: Pathogenese und morphologisches Substrat des "akuten Nierenversagens" und seine Erholungszeit.
Dsch. Med. Wschr., 87, 14, 669.
54. Salzmann, N. P., N. C. Moran,
B. B. Brodie.(1955).: Identification and pharmacological properties of a major metabolite of chlorpromazine.
Nature., 176, 1122.
55. Sarre, H.(1958).: Nierenkrankheiten.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
56. Schettler, G.(1952).: Nierenfunktionsdiagnostik mit Clearancemethoden.
Klin. Wschr., 30, 59.
57. Selkurt, E. E.(1963).: Physiology.
Little-Brown and Company, Bonston.
58. Selkurt, E. E.(1955).: Der Nierenkreislauf.
Klin. Wschr., 33, 359.
59. Shannon, J. A., H. W. Smith,
(1935).: The excretion of inulin, xylose and urea by normal and phlorhizined man.
J. Clin. Invest., 14, 393.
60. Smith, H. W.(1951).: The kidney, structure and function in health and disease.
Oxford Univ. Press, New York.
61. Smith, H. W.(1955).: The kidney. Oxford Univ. Press.
Second press, New York.
62. Smith, H. W.(1956).: Principles of renal Physiology.
Oxford Univ. Press, New York.

63. Smith, H. W. , N. Finkelstein, L. Aliminosa, B. Crawford, M. Graber.
(1945).: The renal clearance of substituted hippuric acid derivatives and other aromatics acids in the dog and man.
J. Clin. Invest., 24, 388.
64. Stone, J. E. , J. Wells, W. B. Draper, R. W. Whitehead.(1958).: Changes in renal blood flow in dogs during the inhalation of 30 % carbon dioxide.
Amer. J. Physiol., 194, 115.
65. Taylor, J. , A. Zilliken.
(1927).: Zitiert nach Killian und Weese.
66. Thureau, K. (1961).: Hämodynamik des Nierenkreislaufes.
Med. Habil. Schrift. Göttingen.
67. Watschinger, W. , R. Kucher, K. Steinbereithner, E. Vysloncyl, W. Wirtinger.
(1954).: Künstliche Blutdrucksenkung und Nierenfunktion.
Anaesthesist., 3, 54.
68. Weidmann, H. (1961).: Zur Pharmakologie psychotroper Wirkstoffe.
Schweiz. Arch. Tierhk., 103, 193.
69. West, C. , R. Keller.
(1955).: Effect of pentobarbital and chloralose anesthesia on renal function during solute diuresis in the dog.
Amer. J. Physiol., 180, 167.
70. Westhues, M. (1954).: Die Narkose.
Schweiz. Arch. Tierhk., 96, 503.
71. Westhues, M. , R. Fritsch.
(1961).: Die Narkose der Tiere.
2. Aufl. Verlag Paul Parey,
Berlin und Hamburg.
72. Wohlheim, E. (1960).: Glomeruläre und tubuläre Nierenerkrankungen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Am Schluß meiner Arbeit möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Dr. h. c. M. Westhues für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit entgegengebrachte Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit herzlichst bedanken.

Mein aufrichtiger Dank gilt auch Herrn Privatdozent Dr. R. Fritsch, der mir in jeder Phase meiner Arbeit durch seine gern gewährten Ratschläge wertvolle Hilfe leistete.

Fräulein F. von Dall' Armi bin ich für die wertvolle Hilfe bei der Durchführung des laboratoriumstechnischen Teils meiner Versuche zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 13. August 1935 wurde ich als 4. Kind des Landwirts Laurentius A. A. van Zuylen und seiner Ehefrau Theodora A., geborene Vendrig, in Lopik, Provinz Utrecht in Holland geboren.

Im Herbst 1941 erfolgte meine Aufnahme in die Grundschule zu Breukelen/Utrecht. Anschließend besuchte ich vom Herbst 1947 bis Sommer 1952 die Mittelschule "St. Gregorius" in Utrecht. Danach wechselte ich zum Reichs-Gymnasium über, an dem ich im Sommer 1955 die Reifeprüfung ablegte.

Im Dezember desselben Jahres immatrikulierte ich mich an der Veterinärmedizinischen Fakultät der Reichs-Universität in Utrecht. Am 22. September 1961 bestand ich dort das Doktoralexamen. Nach einer anderthalbjährigen Co-Assistentenzeit an derselben Universität erhielt ich die Bestallung als Tierarzt.

Neben meinem Studium arbeitete ich von 1959 - 1961 als Besamungstechniker im Auftrag der Besamungsstation Utrecht. Vom 1. März bis 31. Dezember 1963 war ich wissenschaftlicher Beamter an der Chirurgischen Klinik der Tierärztlichen Fakultät in Utrecht.

Seit dem 1. Januar 1964 bin ich an der Chirurgischen Universitätstierklinik in München tätig.

